Introducción al metabolismo:

Bioenergética, Ciclo de Krebs, Óxido-Reducción biológica y Fosforilación oxidativa

II Semestre, 2025

Dra. Carolina Centeno-Cerdas

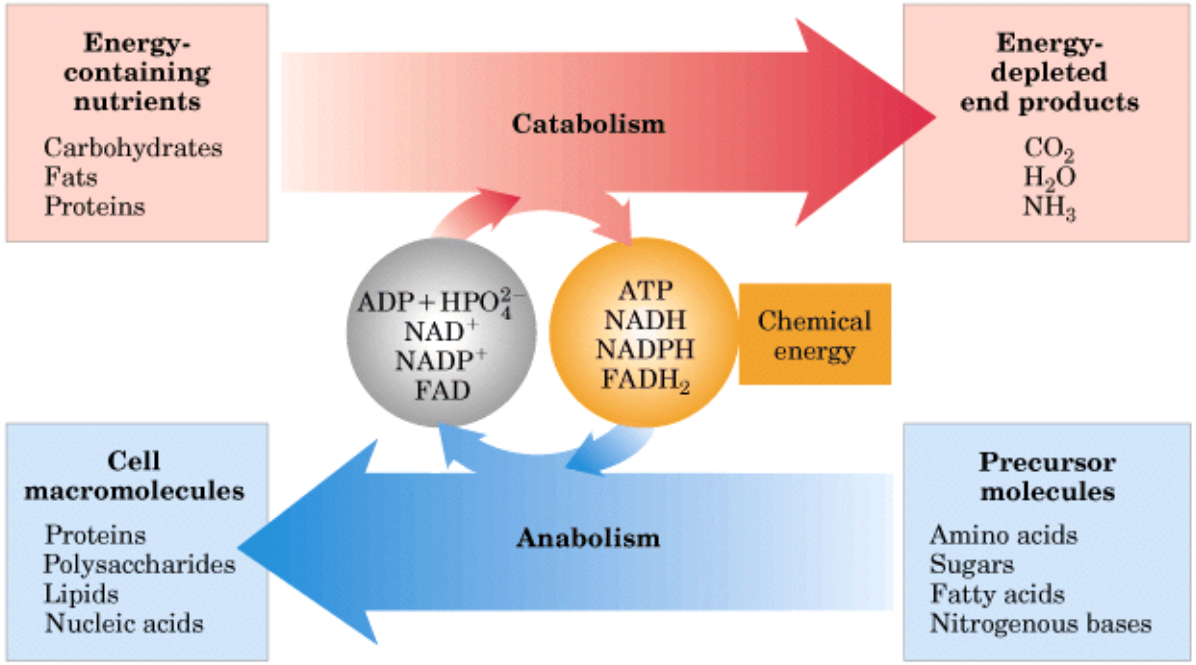
TEC | Tecnológico de Costa Rica

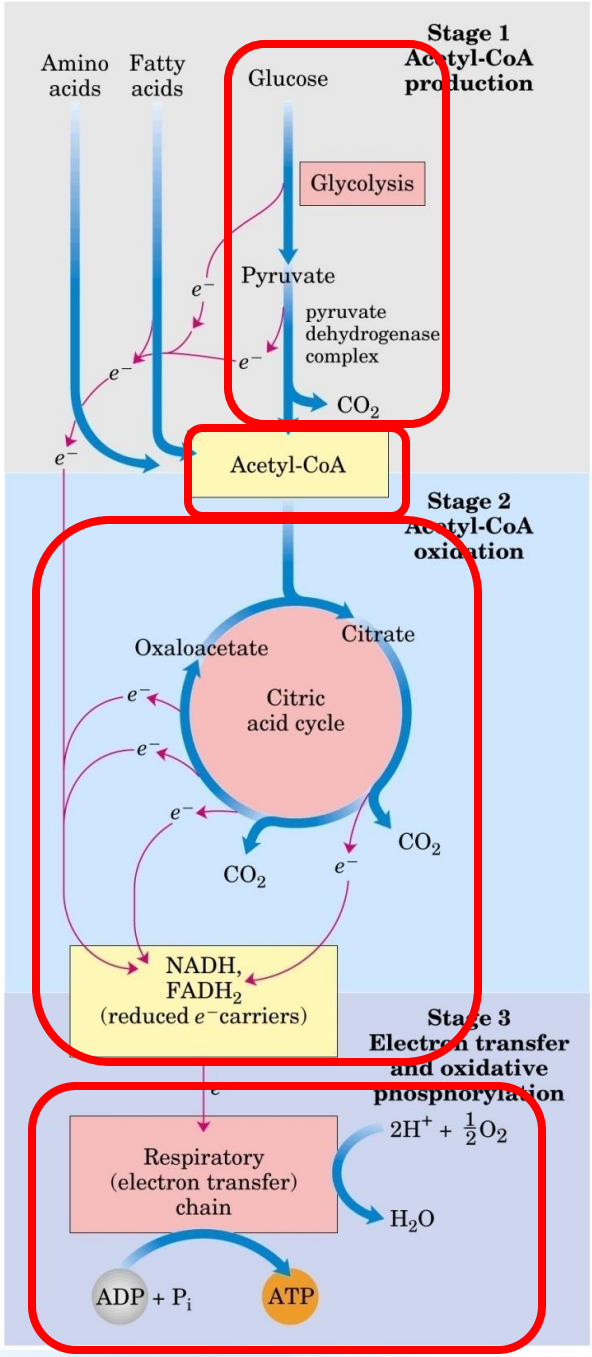
Regulación de las vías metabólicas

- Interna:
  - Disponibilidad de sustrato
  - Regulación alostérica por un intermediario o coenzima (indica el estado metabólico interno)

- Externa:
  - Factores de crecimiento y hormonas
  - Alteración de la tasa de síntesis o degradación

- Las células contienen enzimas que les permiten realizar la degradación y síntesis de las diferentes biomoléculas
  - Cuando una ocurre, la otra se inhibe
  - Las vías contrarias generalmente ocurren en compartimentos celulares diferentes



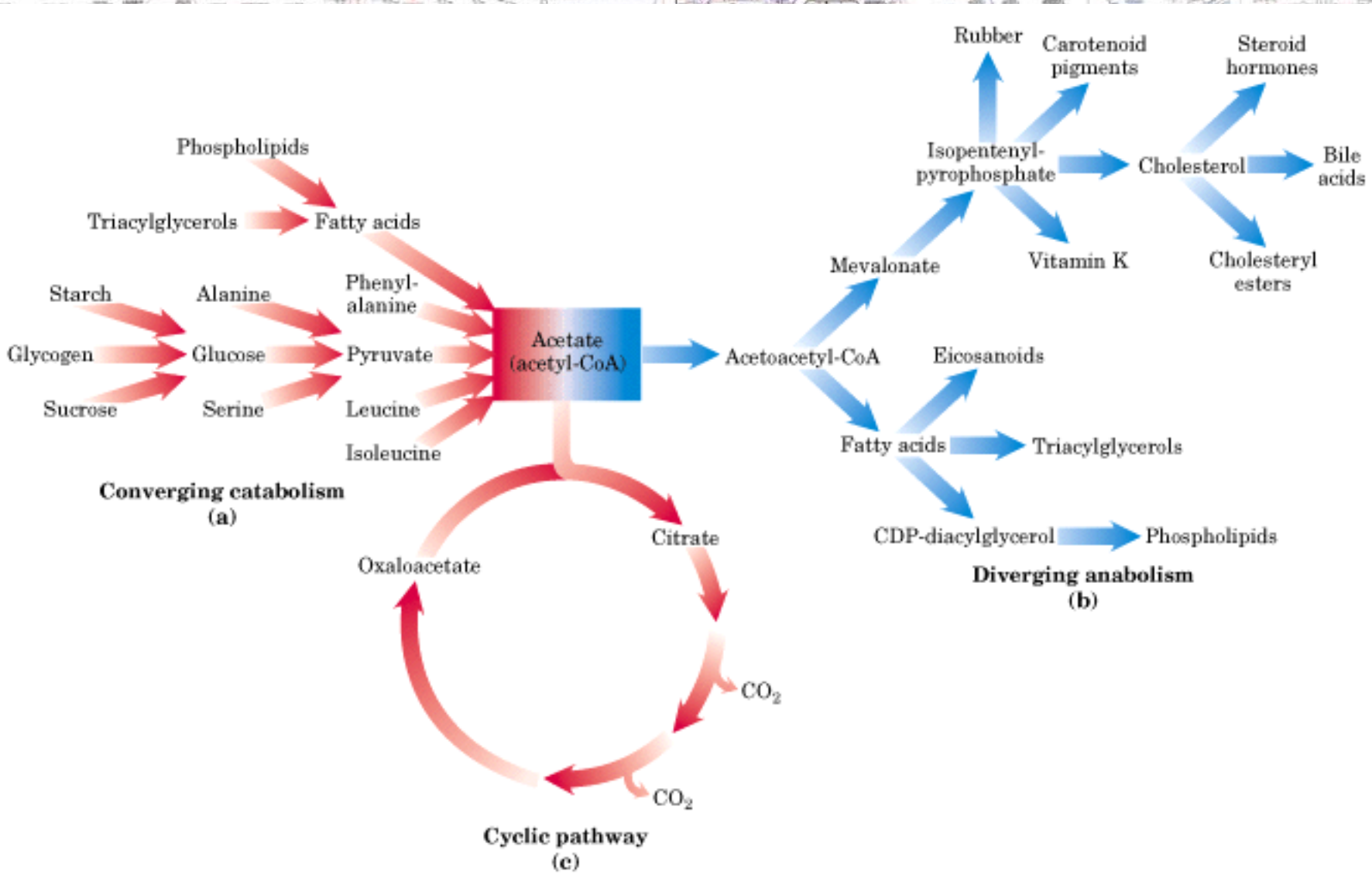


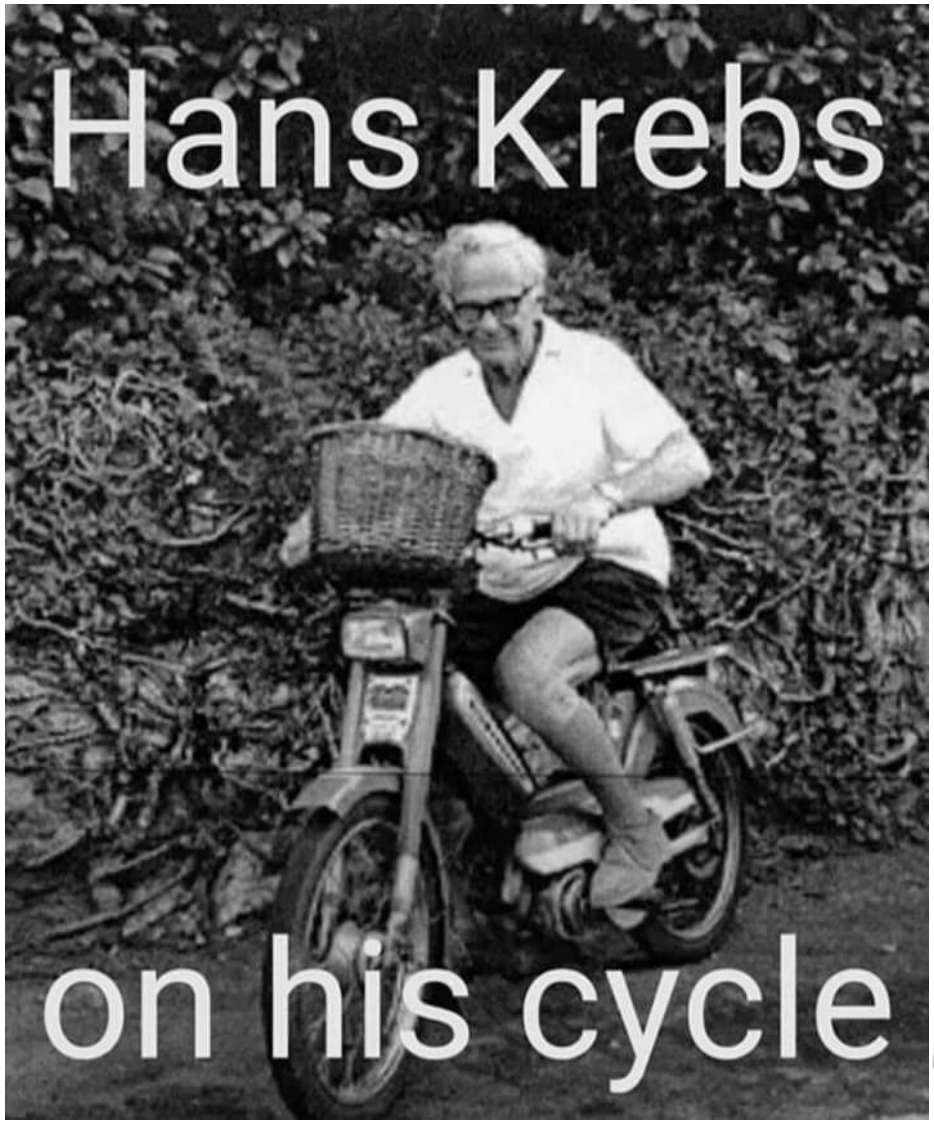
Acetil Co-A

1. Formación de Acetil Co-A
2. Oxidación del Acetil Co-A en el ciclo de Krebs
3. Formación de ATP en la cadena respiratoria

- Molécula central en el metabolismo energético

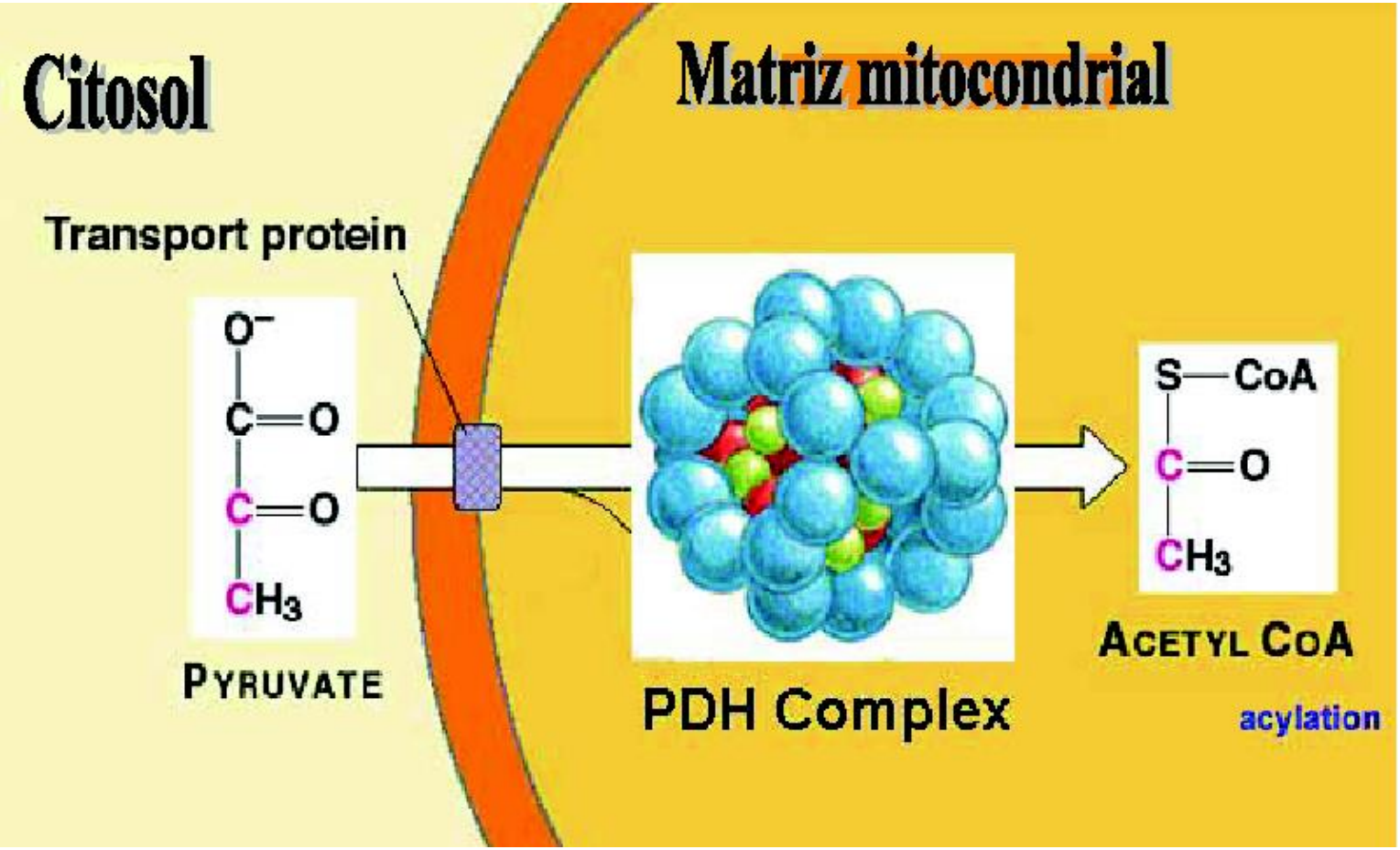
Mapa Metabólico





TEC | Tecnológico de Costa Rica

Entrada de piruvato a la mitocondria



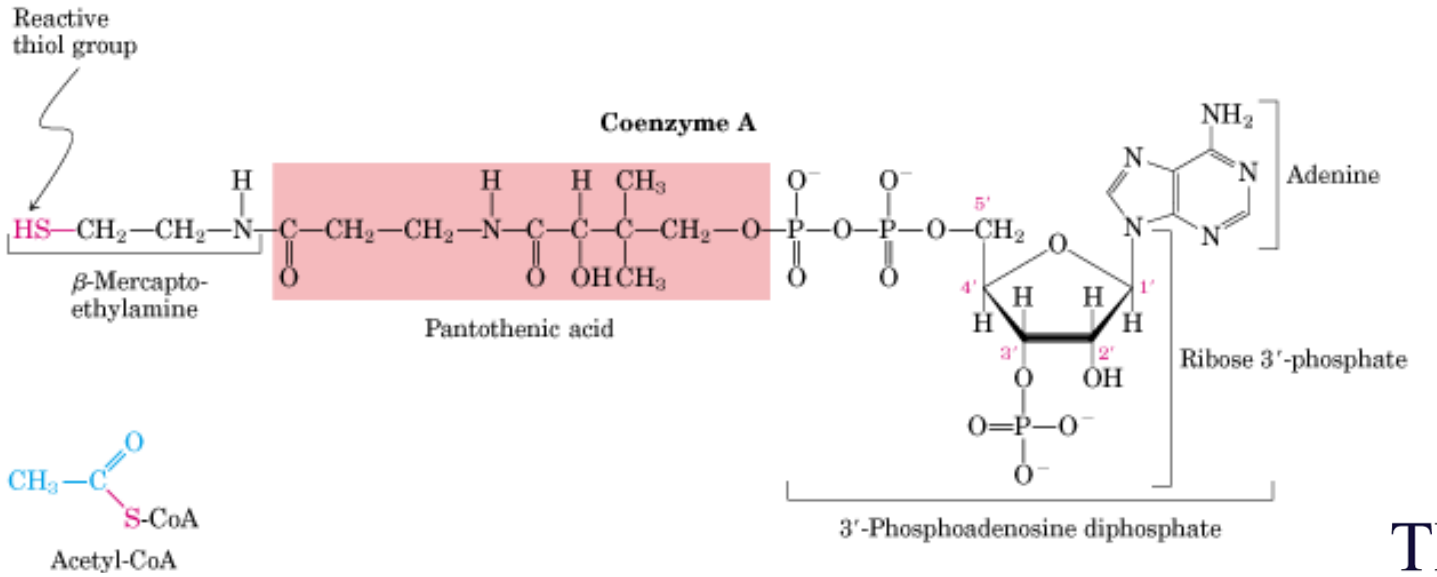
Producción de Acetato

- En organismos aerobios, los azúcares, ácidos grasos y aminoácidos son oxidados a CO_2 y H_2O vía el ciclo del ácido cítrico y la cadena respiratoria

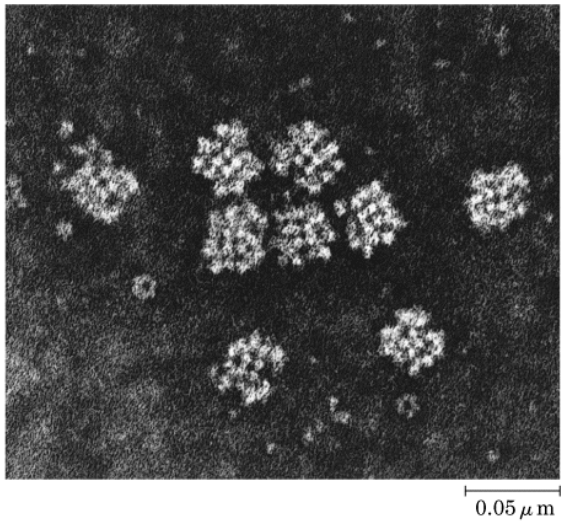
- Complejo piruvato deshidrogenasa:
  - Tres enzimas y cinco coenzimas
  - En la mitocondria de eucariotas y el citosol de procariotas

Complejo piruvato deshidrogenasa

- Requiere 5 coenzimas o grupos prostéticos
  - Tiamina pirofosfato (TPP) (vit B1)
  - Flavin adenín dinucleótido (FAD) (vit B2)
  - Coenzima A (CoA) (vit B5)
  - Nicotinamida adenín dinucleótido (NAD) (vit B3)
  - Lipoato

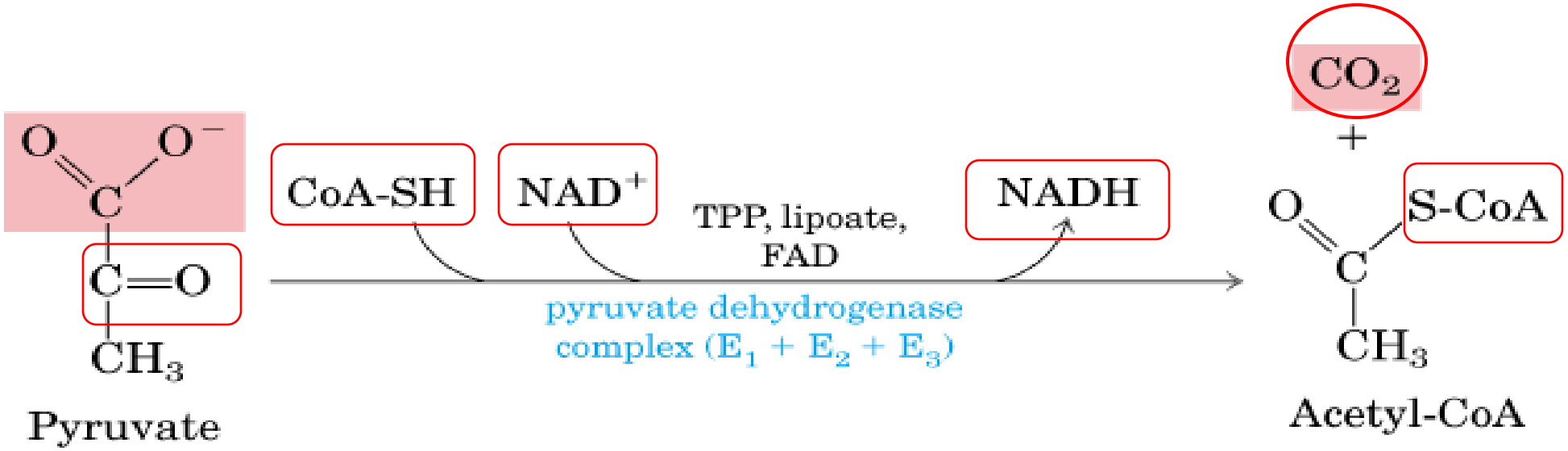


Complejo piruvato deshidrogenasa



- Consiste en tres enzimas diferentes:
  - Piruvato deshidrogenasa (E_1)
  - Dihidrolipoil transacetilasa (E_2)
  - Dihidrolipoil deshidrogenasa (E_3)
  - El número de copias de cada enzima y el tamaño del complejo varía entre organismos ("core" de E_2 unido a lipoato: 24 / 60 copias)

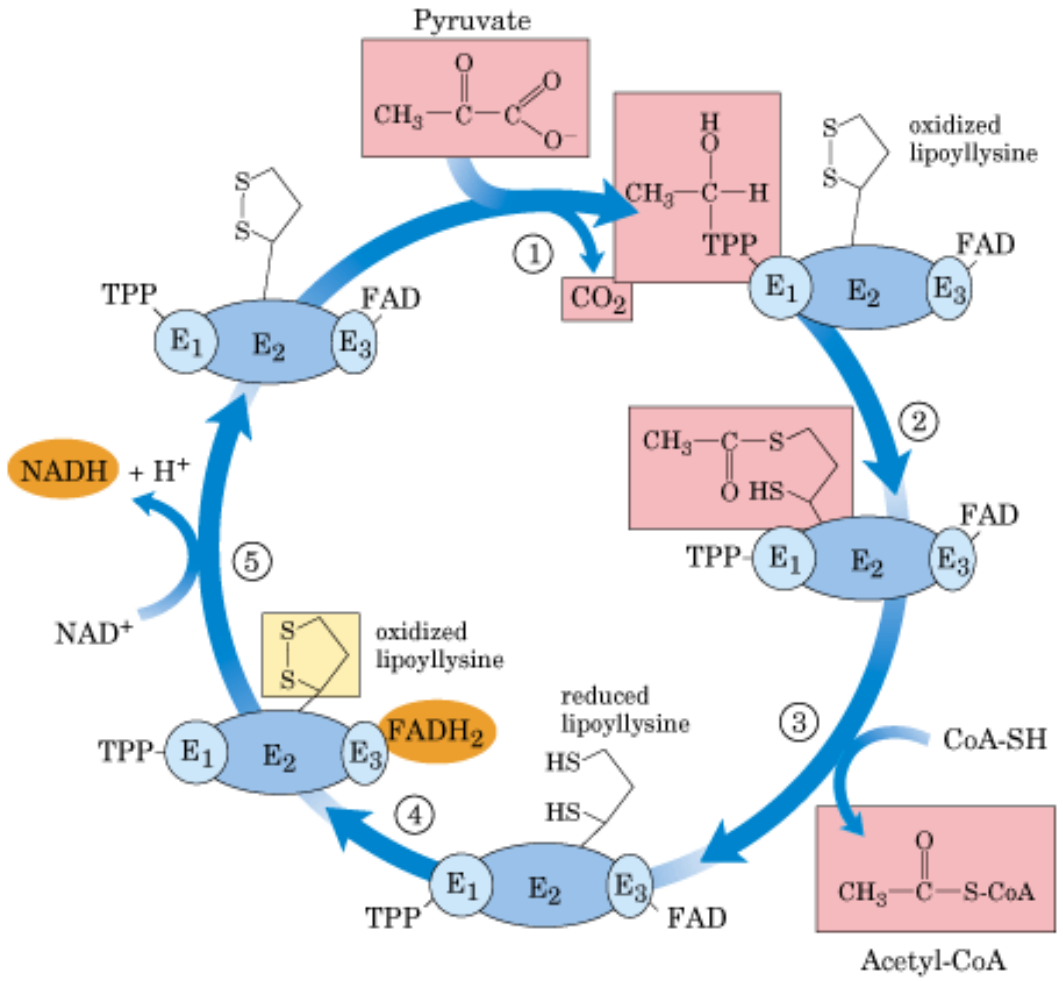
El piruvato se oxida a acetil-CoA y CO_2

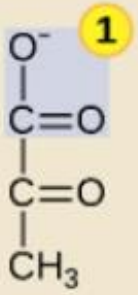
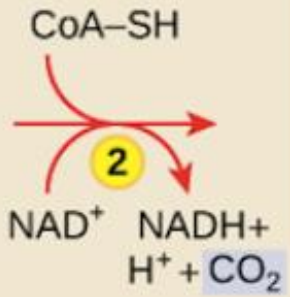
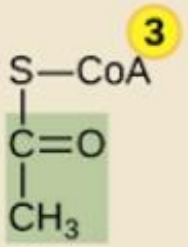


$\Delta G'^{\circ} = -33.4$ kJ/mol

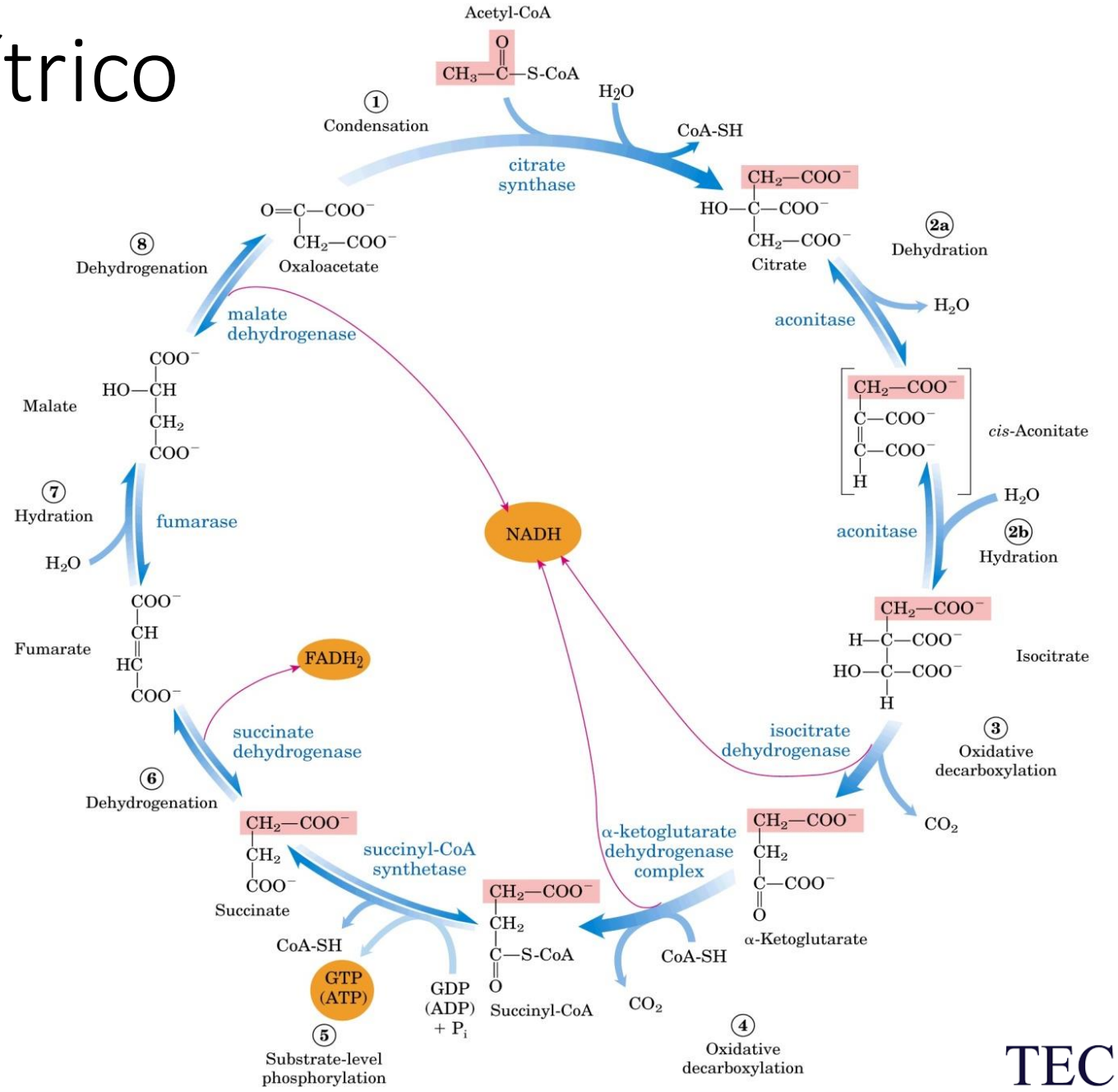
- Cataliza una descarboxilación oxidativa irreversible

Los intermediarios permanecen unidos a la superficie del complejo



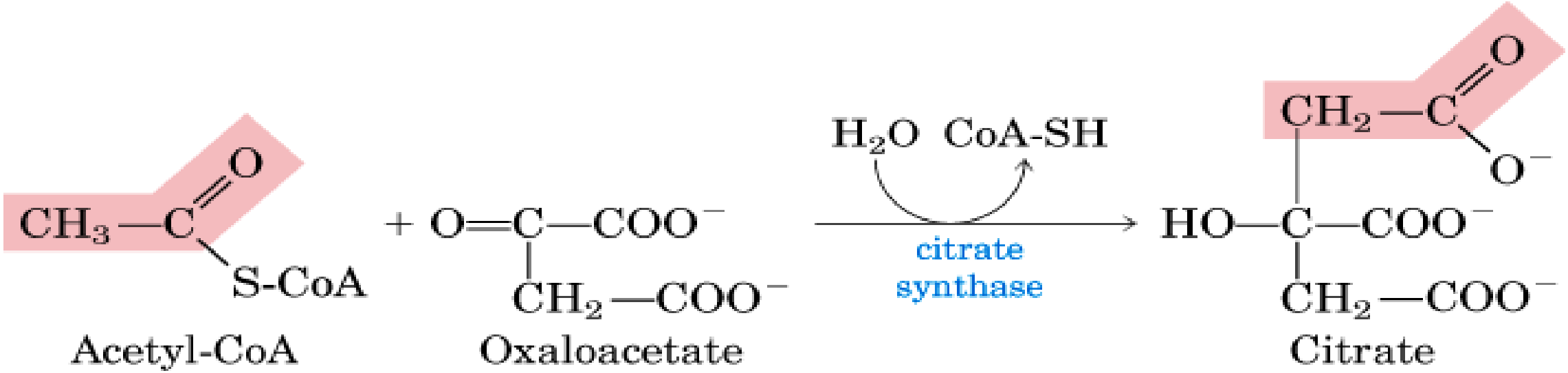
Oxidación del piruvato		
 Piruvato	 Reacción de oxidación	 Acetil CoA
1 Se elimina grupo carboxilo del piruvato, liberando díóxido de carbono	2 NAD^+ se reduce a NADH.	3 Grupo acetilo se transfiere a coenzima A, y resulta acetil CoA

El ciclo del ácido cítrico



TEC | Tecnológico de Costa Rica

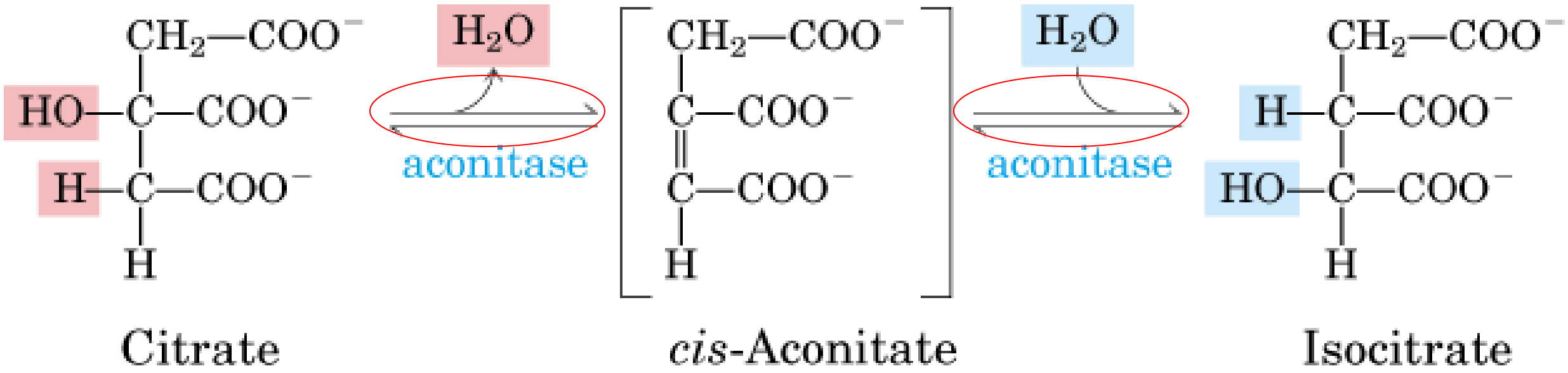
1. Formación del Citrato



$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$

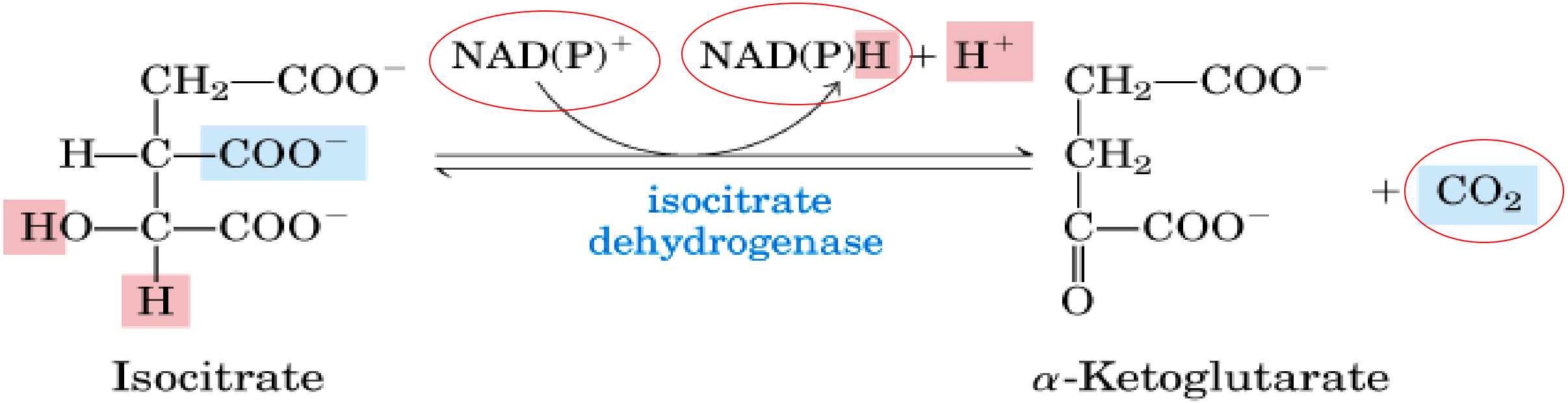
- Formación de un intermediario citroil-CoA

2. Formación de Isocitrato vía *cis*-Aconitato



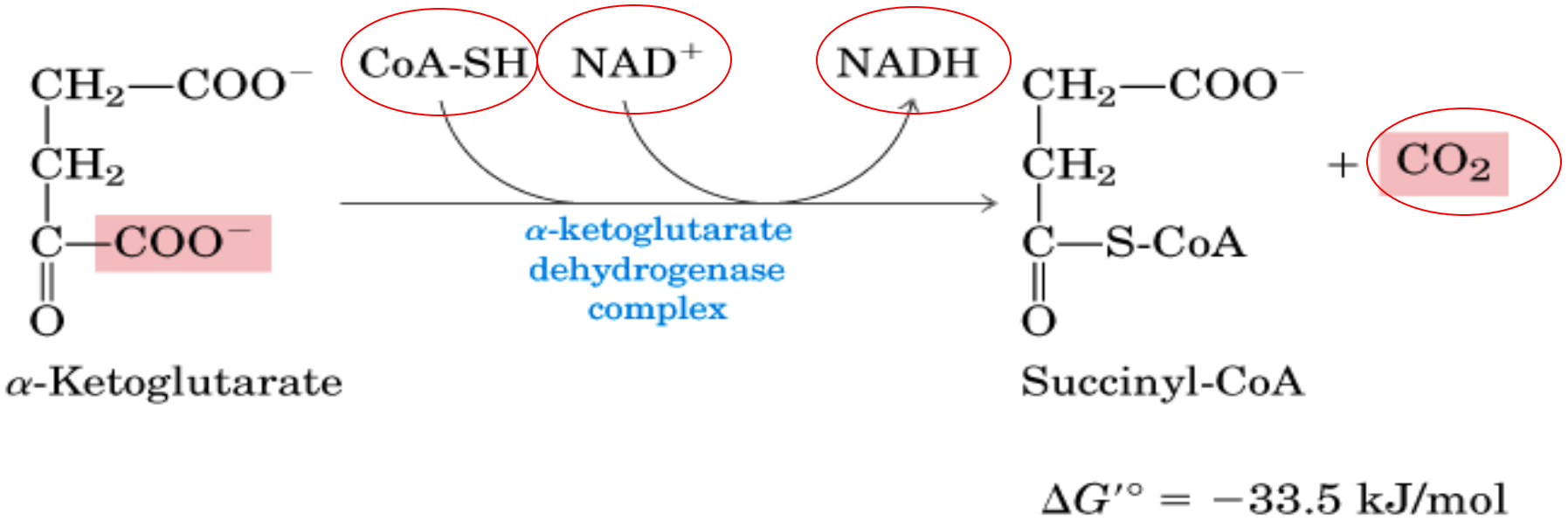
$\Delta G'^{\circ} = 13.3$ kJ/mol

3. Oxidación del Isocitrato a α-Cetoglutarato y CO_2



$$\Delta G'^{\circ} = -20.9 \text{ kJ/mol}$$

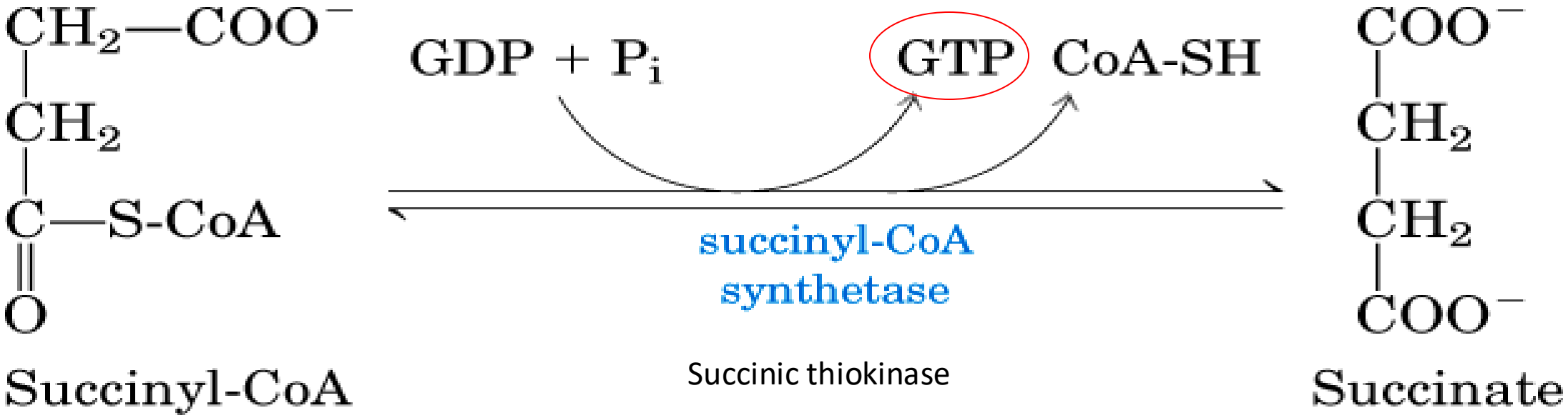
4. Oxidación del α-Cetoglutarato a Succinil-CoA y CO_2



$\Delta G'^{\circ} = -33.5$ kJ/mol

- La reacción es similar a la catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa
  - Incluye 3 enzimas homólogas a E1, E2 y E3, y utiliza las mismas coenzimas

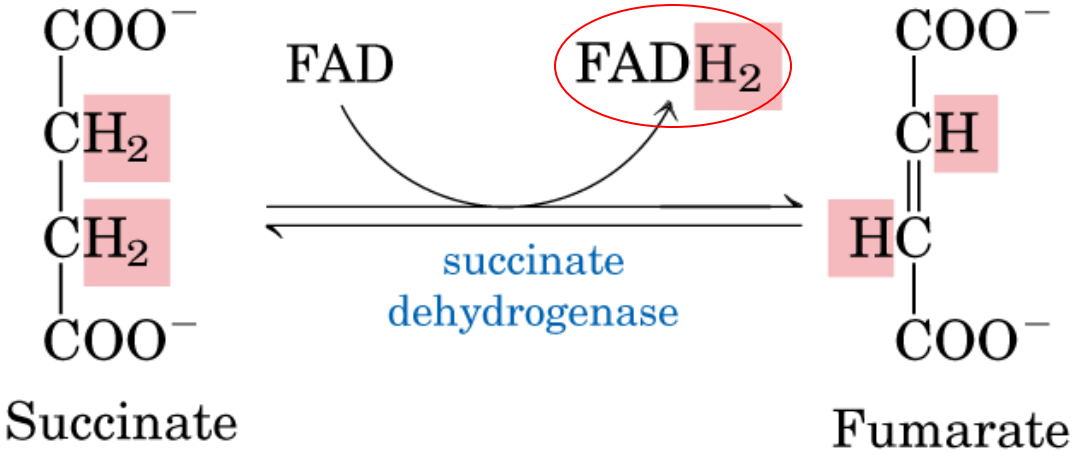
5. Conversión del Succinil-CoA a Succinato



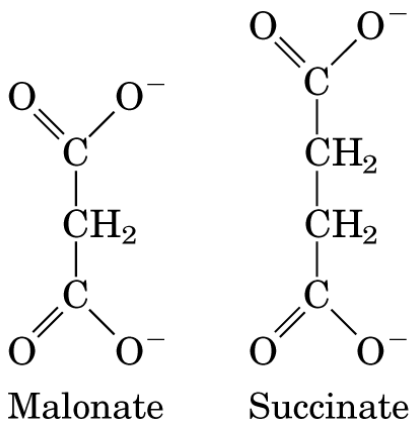
Succinic thiokinase

$$\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol}$$

6. Oxidación del Succinato a Fumarato

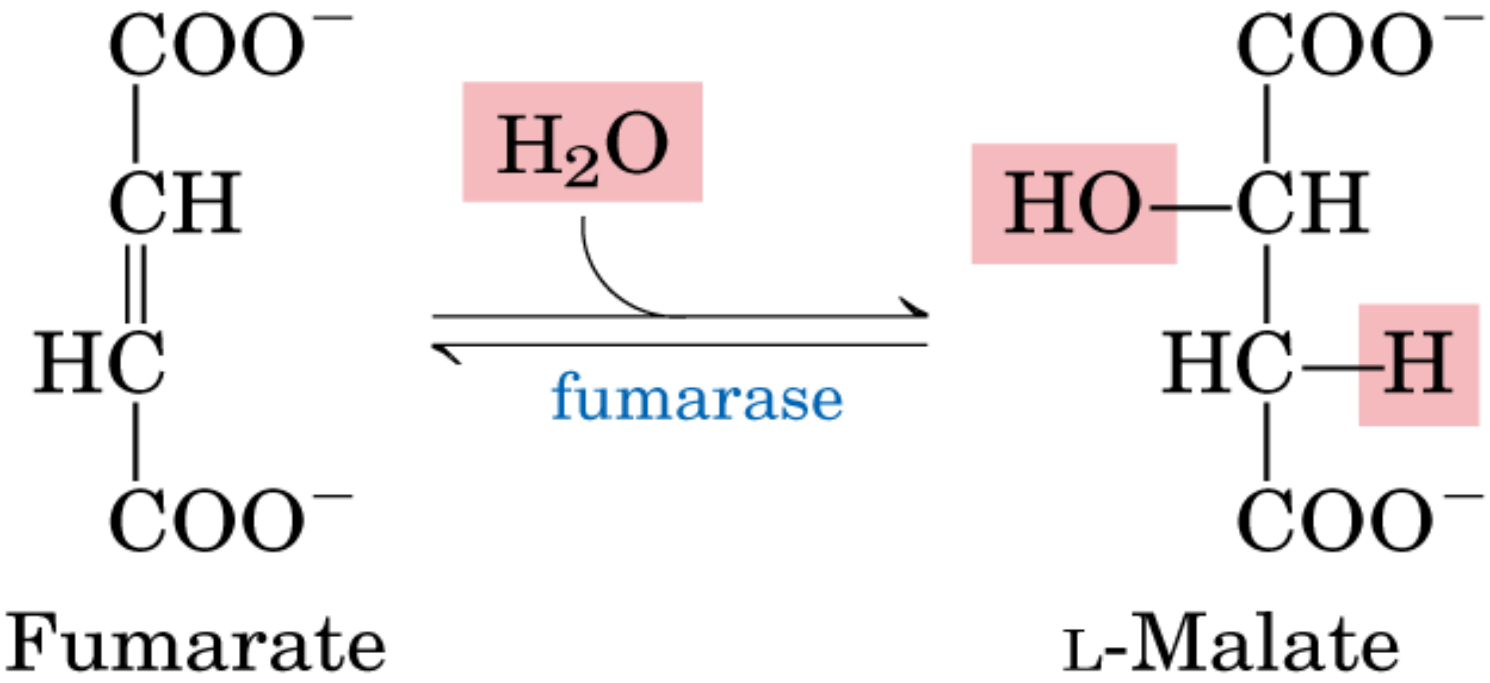


$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$



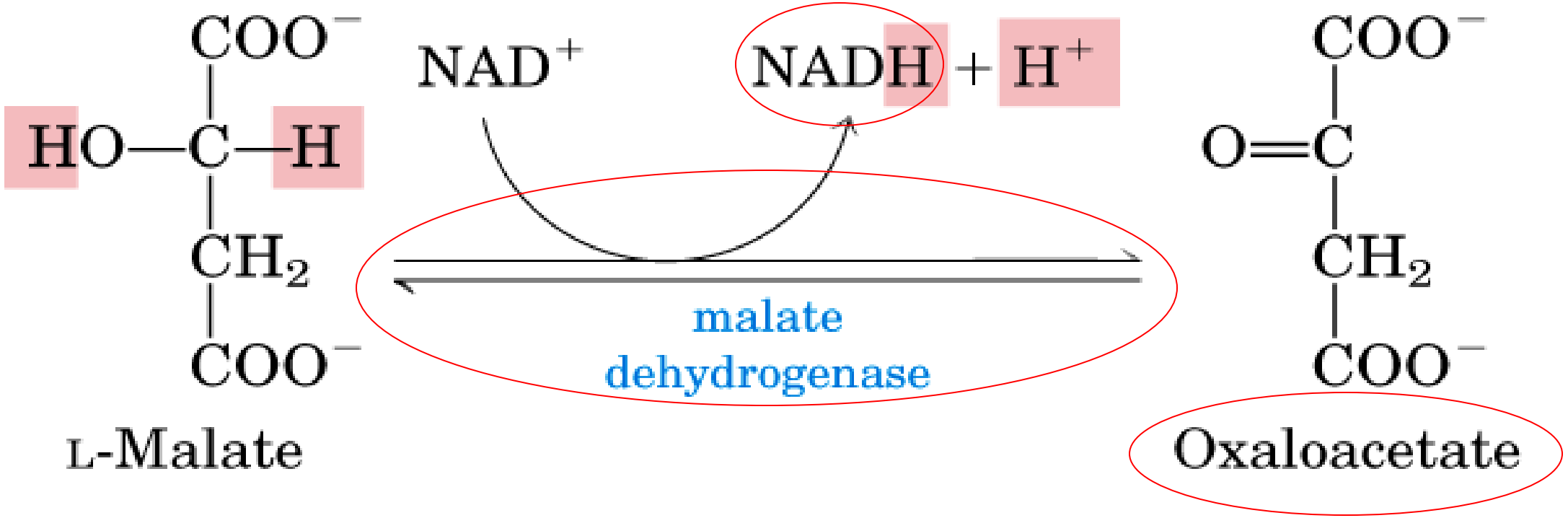
- Única enzima del ciclo de Krebs unida a la membrana
- Los e- pasan del succinato al FAD para entrar a la cadena respiratoria
- Malonato: inhibidor competitivo

7. Hidratación del Fumarato a Malato

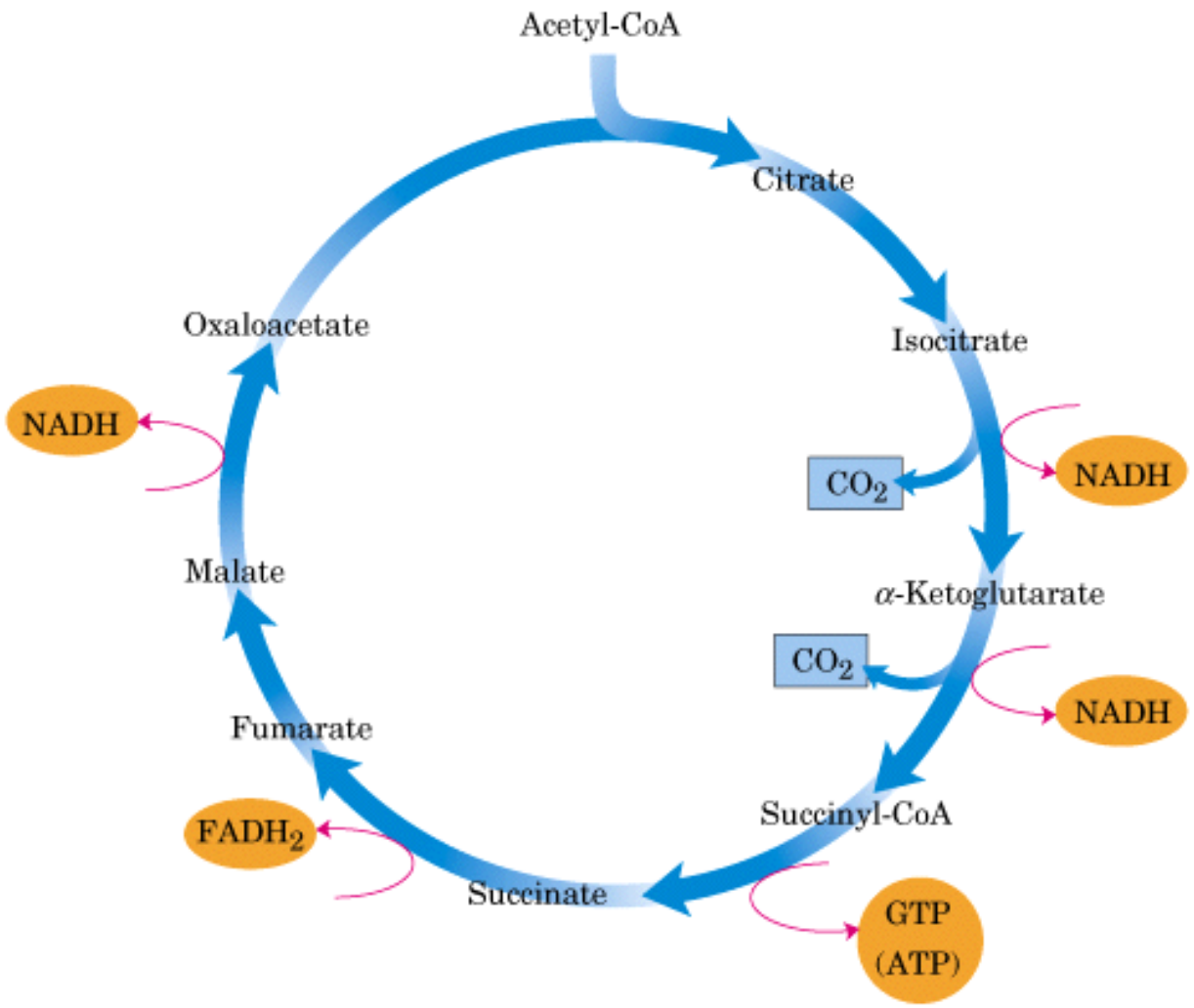


$$\Delta G'^{\circ} = -3.8 \text{ kJ/mol}$$

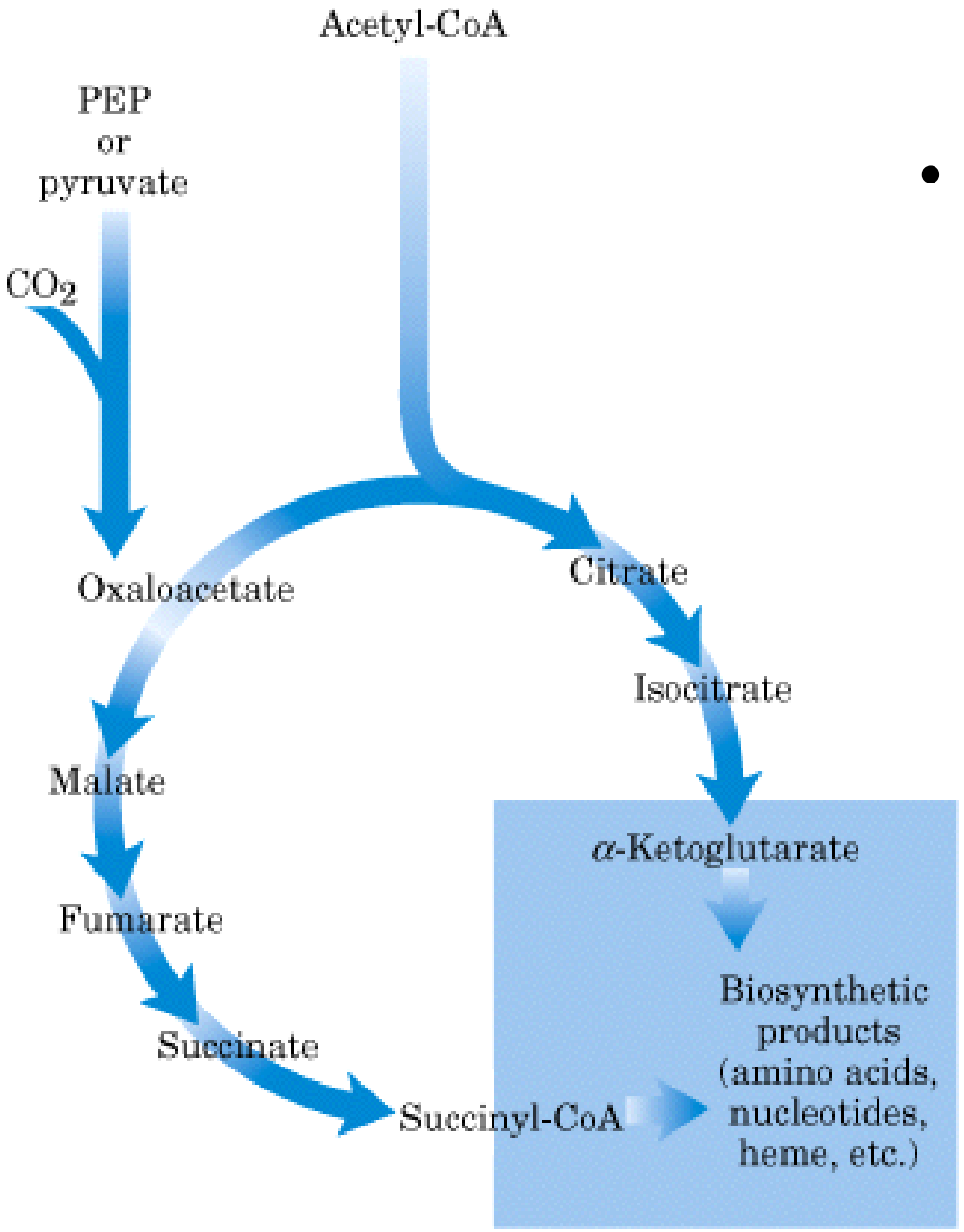
8. Oxidación del Malato a Oxaloacetato



$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$



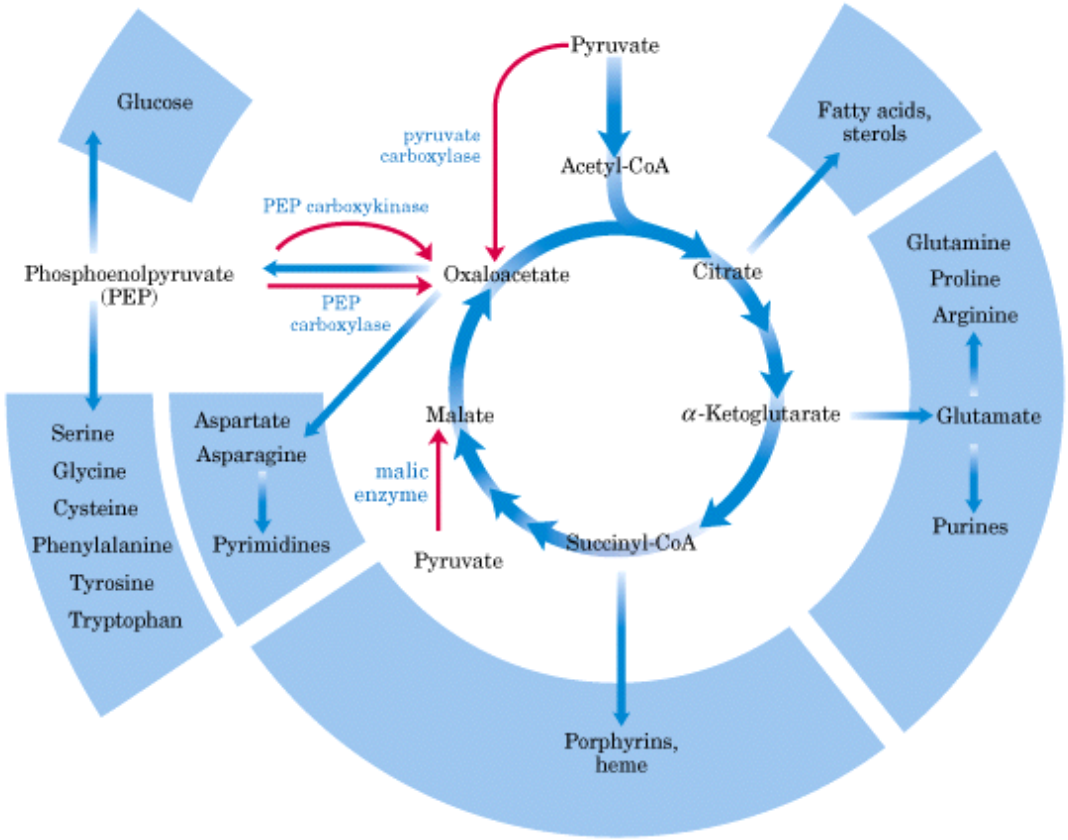
- Por cada molécula de Acetil-coA:
  - 3 Moléculas de NADH
  - 1 Molécula de $FADH_2$
  - 2 Moléculas (+1) de CO_2
  - 1 Molécula GTP (≈ATP)
  - 1 Oxalacetato (regenera)



- Los microorganismos anaerobios usan un ciclo incompleto no como fuente de energía sino de precursores biosintéticos

Los componentes del ciclo son intermediarios biosintéticos

- El ciclo del ácido cítrico es una vía anfibólica
- α-Cetoglutarato y Oxaloacetato $\rightarrow$ Aspartato y Glutamato (por transaminación) $\rightarrow$ otros aminoácidos, purinas y pirimidinas
- Oxaloacetato $\rightarrow$ Glucosa
- Succinil-CoA $\rightarrow$ Anillo de porfirina del grupo Hem



Reacciones Anaplerótica s

- Las concentraciones de los intermediarios del ciclo se mantienen casi constantes
- En general convierten al piruvato o fosfoenolpiruvato en oxaloacetato o malato
- Piruvato carboxilasa es una enzima reguladora, modulada alostérica y positivamente por Acetil-CoA

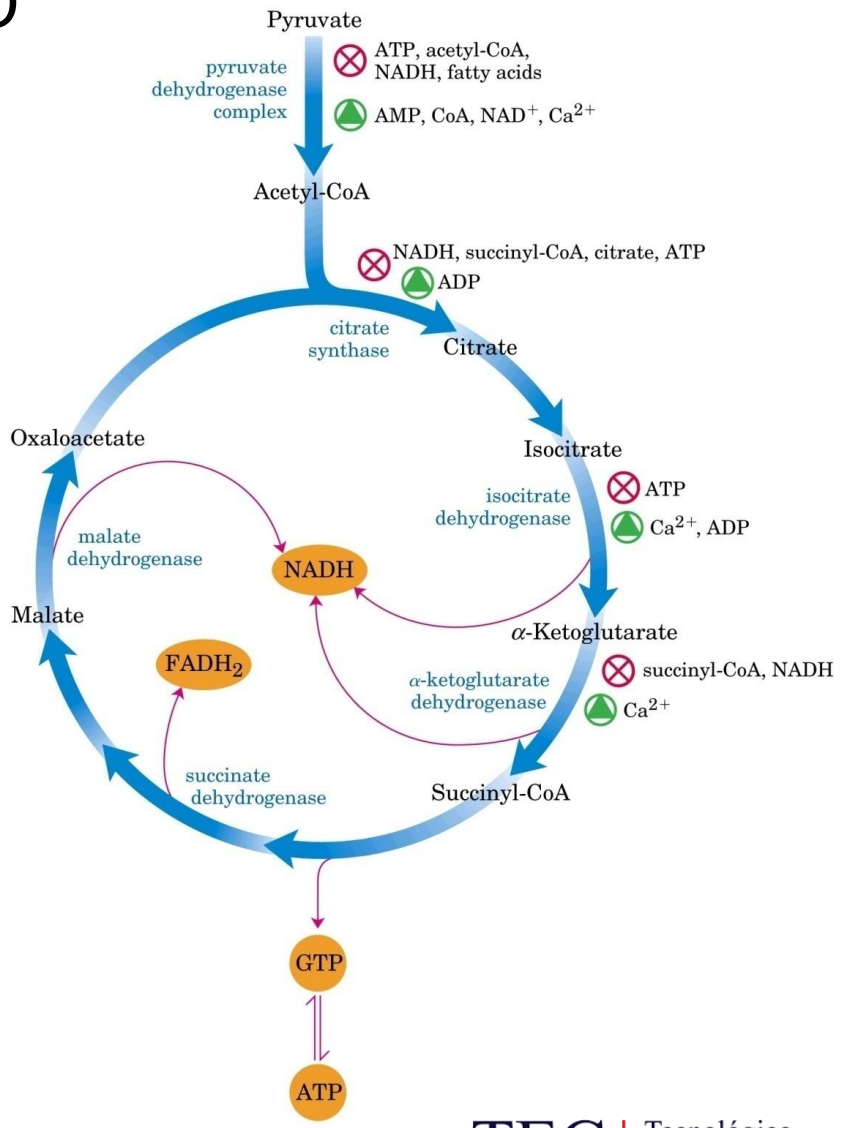
Anaplerotic Reactions

Reaction	Tissue(s)/organism(s)
Pyruvate + HCO_3^- + ATP $\xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}}$ oxaloacetate + ADP + P_i	Liver, kidney
Phosphoenolpyruvate + CO_2 + GDP $\xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}}$ oxaloacetate + GTP	Heart, skeletal muscle
Phosphoenolpyruvate + HCO_3^- $\xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}}$ oxaloacetate + P_i	Higher plants, yeast, bacteria
Pyruvate + HCO_3^- + NAD(P)H $\xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}}$ malate + $NAD(P)^+$	Widely distributed in eukaryotes and prokaryotes

Regulación del Ciclo del Ácido Cítrico

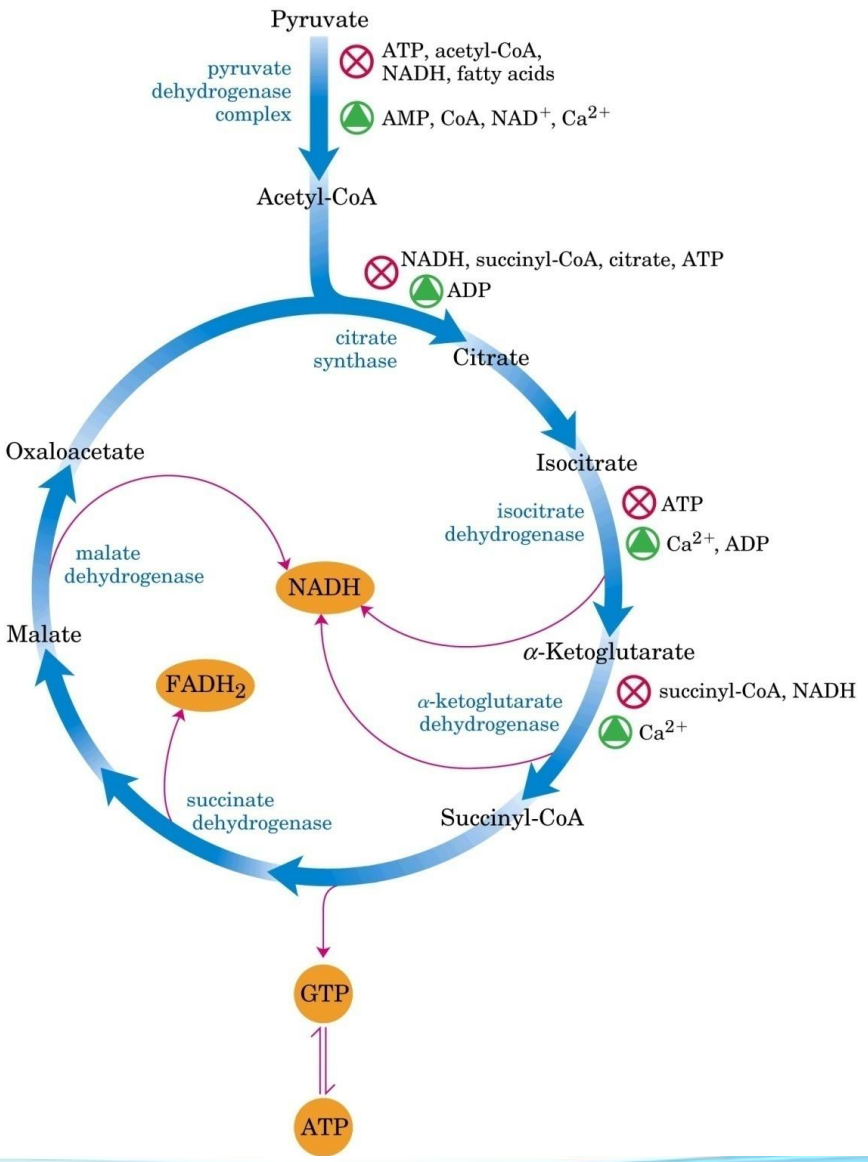
- Efectores alostéricos y modificaciones covalentes

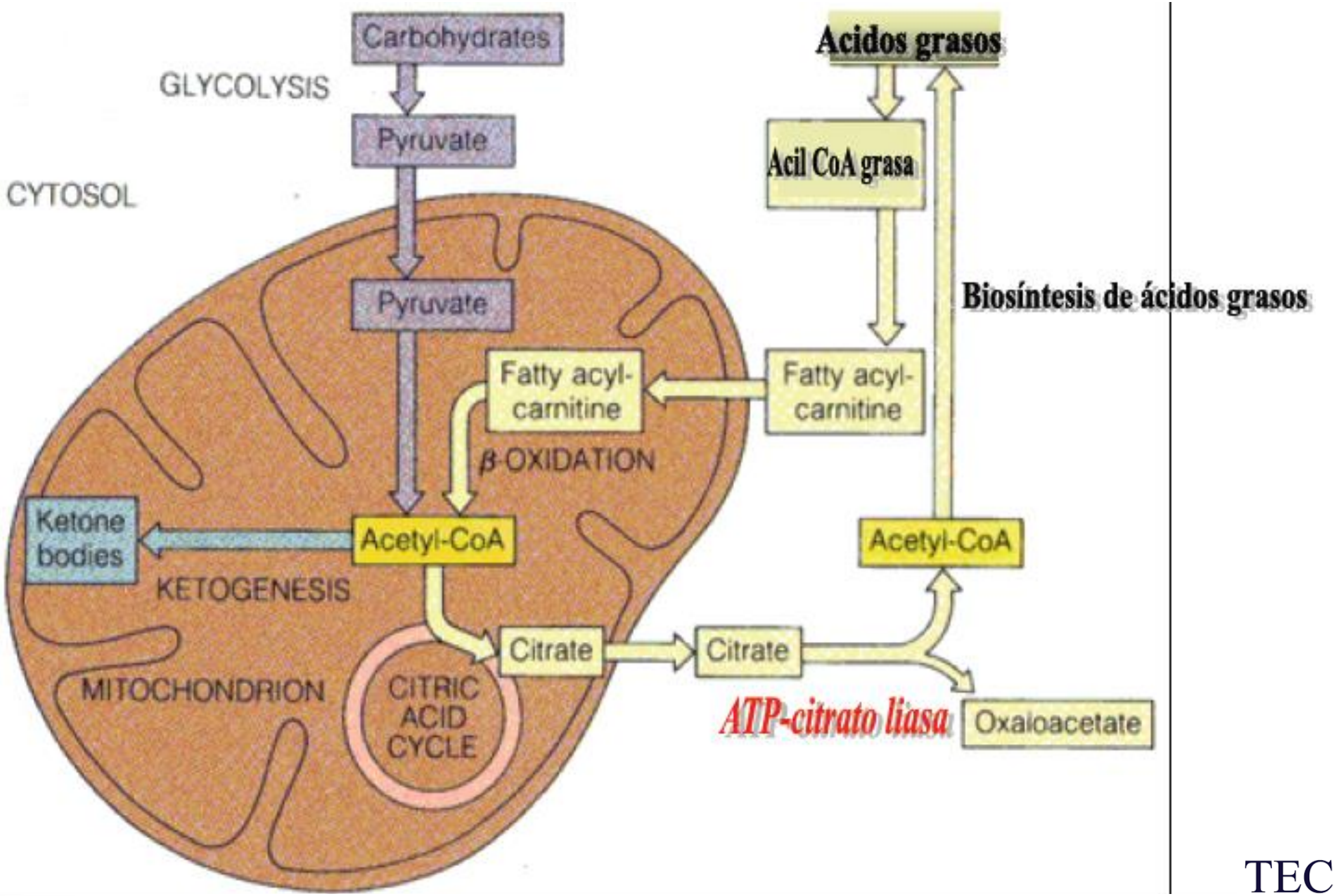
- Puntos principales de control:
  - Conversión del piruvato a Acetil-CoA
  - Entrada del Acetil-CoA al ciclo
    - Otras fuentes de Acetil-CoA (oxidación de ácidos grasos y ciertos aminoácidos)
  - Reacciones de la isocitrato deshidrogenasa y α-cetoglutarato deshidrogenasa



La producción de Acetil-CoA por el complejo Piruvato deshidrogenasa se regula por mecanismos alostéricos y covalentes

- Regulación alostérica de la descarboxilación del piruvato
  - (+) AMP, CoA, NAD+
  - (-) ácidos grasos de cadena larga, acetil-coA, ATP, NADH
- Modificación covalente de proteínas
  - Fosforilación de E1



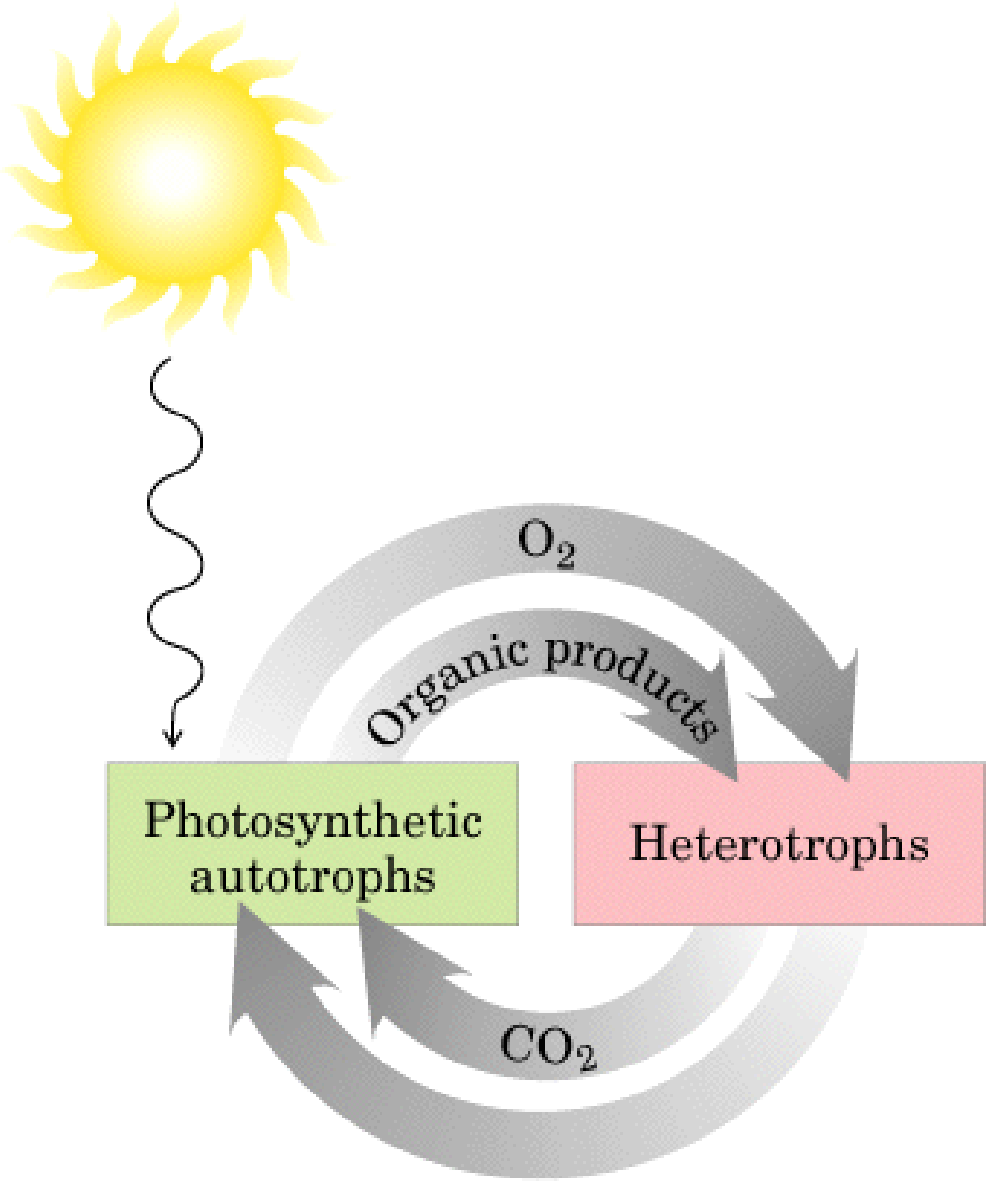

Carbohydrates
GLYCOLYSIS
Pyruvate
CYTOSOL
Pyruvate
Fatty acyl-carnitine
β-OXIDATION
Ketone bodies
Acetyl-CoA
KETOGENESIS
MITOCHONDRION
CITRIC ACID CYCLE
Citrate
Acidos grasos
Acil CoA grasa
Fatty acyl-carnitine
Biosíntesis de ácidos grasos
Acetyl-CoA
Citrate
ATP-citrato liasa
Oxaloacetate

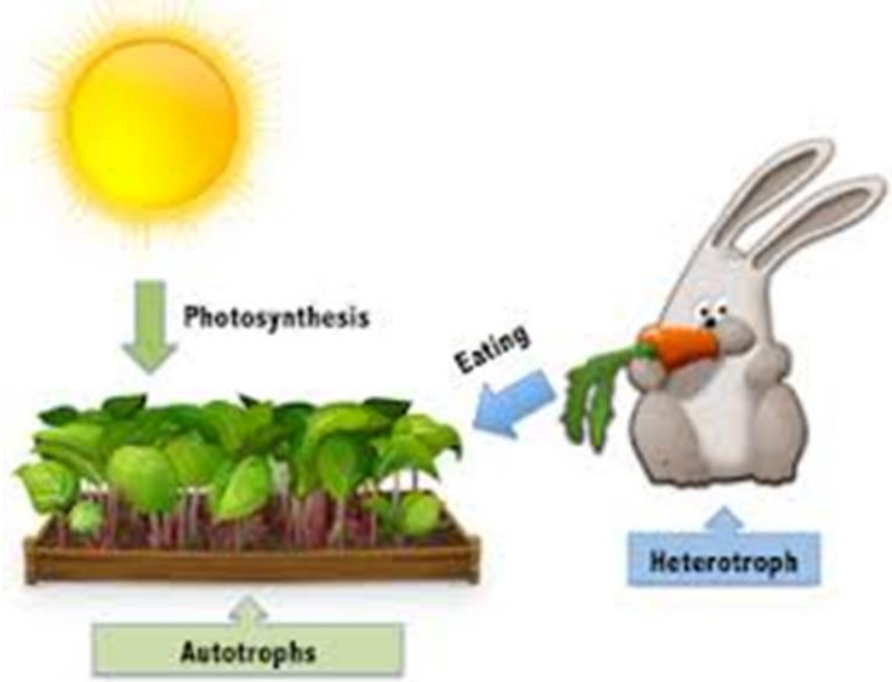
Fuentes complementarias

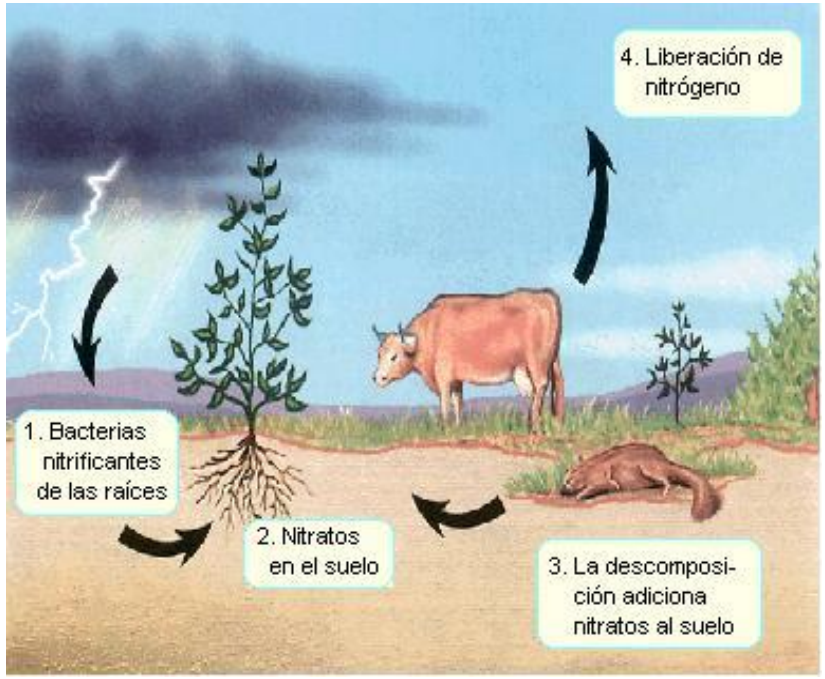
- Rap del ciclo de Krebs:
  - https://www.youtube.com/watch?v=dY2sfuA1UPc
- Vallenato del ciclo de Krebs:
  - https://www.youtube.com/watch?v=mAAZdy5Wp2k
- Capítulo sobre ciclo de Krebs en el libro “Lehninger, principles of biochemistry”

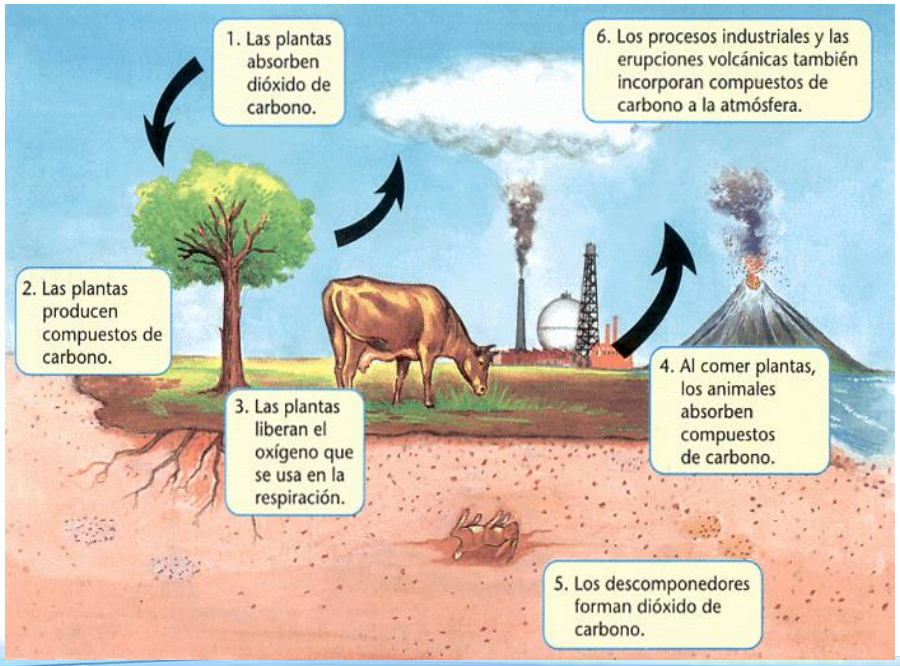
Bioenergética

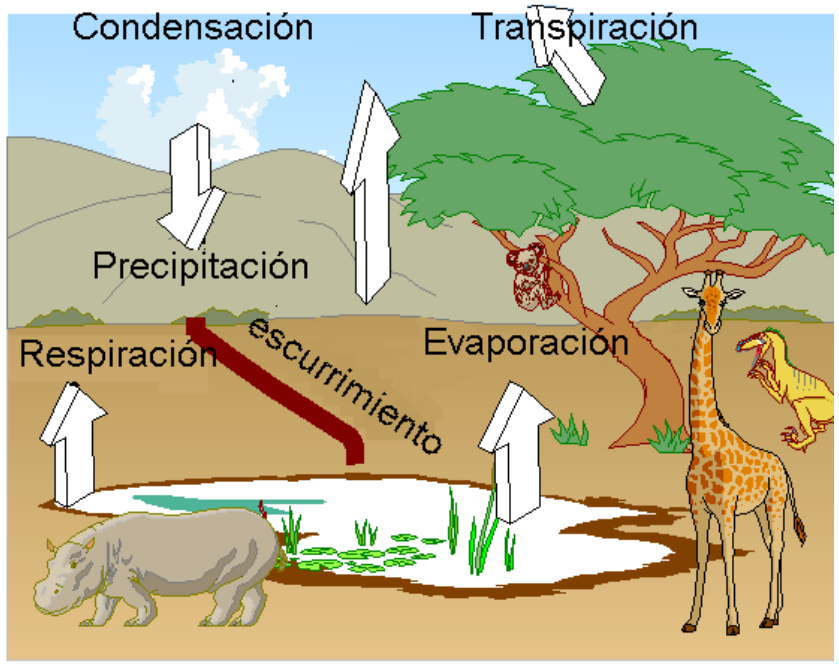
TEC | Tecnológico de Costa Rica


O_2
Organic products
Photosynthetic autotrophs
Heterotrophs
CO_2


Photosynthesis
Eating
Heterotroph
Autotrophs


4. Liberación de nitrógeno
1. Bacterias nitrificantes de las raíces
2. Nitratos en el suelo
3. La descomposición adiciona nitratos al suelo


1. Las plantas absorben dióxido de carbono.
6. Los procesos industriales y las erupciones volcánicas también incorporan compuestos de carbono a la atmósfera.
2. Las plantas producen compuestos de carbono.
3. Las plantas liberan el oxígeno que se usa en la respiración.
4. Al comer plantas, los animales absorben compuestos de carbono.
5. Los descomponedores forman dióxido de carbono.


Condensación
Transpiración
Precipitación
Respiración
escurrimiento
Evaporación

Bioenergética

- La **bioenergética** describe la transferencia y utilización de la energía en los sistemas biológicos. Utiliza las ideas básicas de la termodinámica, particularmente el concepto de energía libre

- Los cambios en la energía libre (ΔG) proveen una cuantificación de la factibilidad energética de una reacción química

I Ley de la Termodinámica

- “Para cualquier cambio físico o químico que ocurra en un proceso específico, la energía del universo se mantiene constante”:
  - “la energía no se crea ni se destruye, sólo se transforma”

II Ley de la Termodinámica

"Now, in the *second* law of thermodynamics . . . "

- "En todos los procesos naturales, la entropía del universo aumenta"

Entropía del universo = Entropía del sistema + Entropía de los alrededores

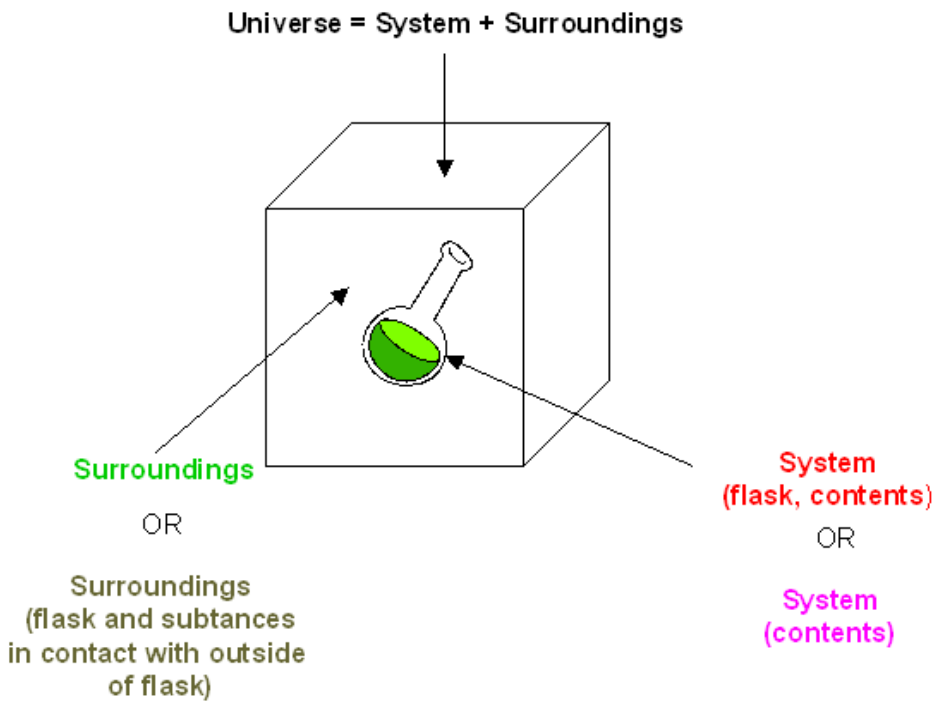
Conceptos termodinámicos

- **Sistema**: definir sus límites. Todo ser viviente es un sistema abierto, intercambia materia y energía con los alrededores

- **Alrededores**: interactúan con el sistema

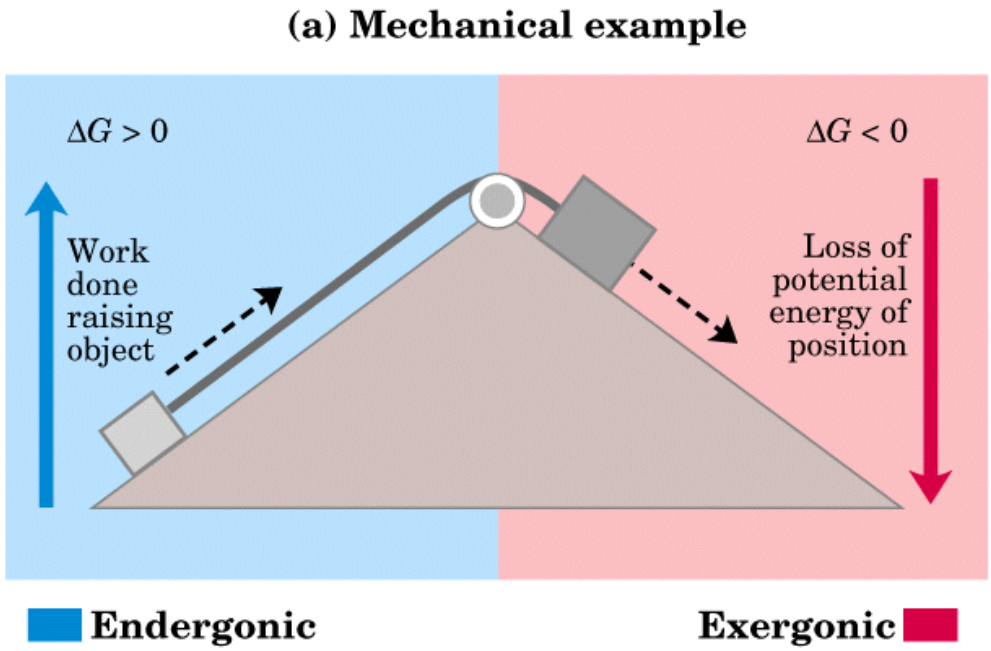
- **Universo**: el sistema + sus alrededores

- El sistema biológico parece romper la II Ley de la Termodinámica



Energía libre o de Gibbs

- Expresa la cantidad de energía capaz de realizar trabajo durante una reacción a temperatura y presión constantes
  - ΔG Negativo = Reacción exergónica
  - ΔG Positivo = Reacción endergónica
- Unidades: Joules/mol o calorías /mol



ΔG: cambio en energía libre

- Energía para hacer trabajo.
- Se acerca a cero a medida que la reacción se acerca al equilibrio
- Predice si una reacción es favorable.

ΔH: cambio en la entalpía

- Calor liberado o absorbido durante la reacción
- No predice si la reacción es favorable

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Temperatura absoluta en grados Kelvin
(°K = °C + 273.15)

ΔS: cambio en la entropía

- Cuantifica el orden del sistema
- No predice si la reacción es favorable.

Relationships among K'_{eq}, $\Delta G'^{\circ}$, and the Direction of Chemical Reactions under Standard Conditions

When K'_{eq} is	$\Delta G'^{\circ}$ is	Starting with 1 M components the reaction
>1.0	Negative	Proceeds forward
1.0	Zero	Is at equilibrium
<1.0	Positive	Proceeds in reverse

- ΔG ≠ ΔG'º
- El criterio para determinar la espontaneidad de la reacción es ΔG, no ΔG'º
- En las células, las reacciones que serían extremadamente lentas si no son catalizadas se favorece que ocurran no supliendo calor adicional, sino disminuyendo la energía de activación necesaria mediante una enzima

$$
\begin{array}{llll}
(1) & A \longrightarrow B & \Delta G_1'^{\circ} & \\
(2) & B \longrightarrow C & \Delta G_2'^{\circ} & \\
\hline
\textit{Sum:} & A \longrightarrow C & \Delta G_1'^{\circ} & + \quad \Delta G_2'^{\circ}
\end{array}
$$

- En las células se da un acople entre reacciones endergónicas y exergónicas

- “La energía liberada por una reacción exergónica es “tomada” transitoriamente por una molécula energética que, en el momento adecuado, donará esa energía a una reacción específica para permitir una respuesta biológica acorde con las necesidades”

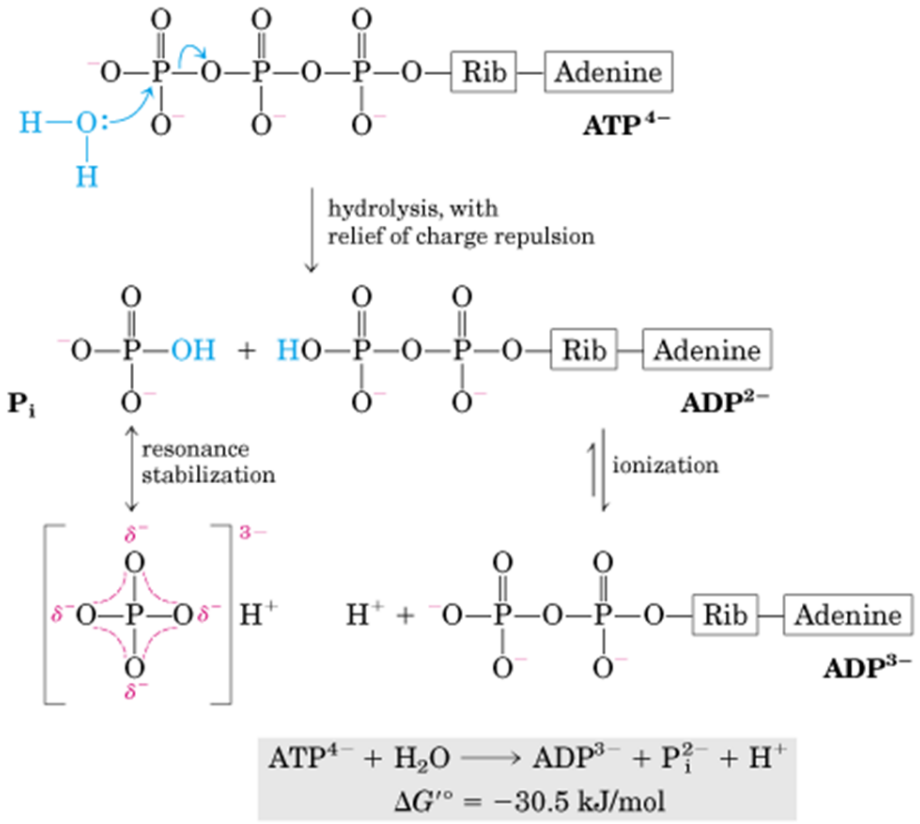
- Glucosa + Pi → Glucosa 6-P + H_2O $\Delta G'^{o}$= 13,8 kJ/mol
- ATP + H_2O → ADP + Pi $\Delta G'^{o}$= -30,5 kJ/mol

- ATP + Glucosa → ADP + Glucosa 6-P

- $\Delta G'^{o}$ = 13,8 kJ/mol + (-30,5 kJ/mol) = -16,7 kJ/mol

El Adenosín trifosfato (ATP)

- Principales productos de la hidrólisis del ATP:
  - ADP y P
  - AMP y PPi
  - Conduce a la liberación de 30,5 kJ/mol

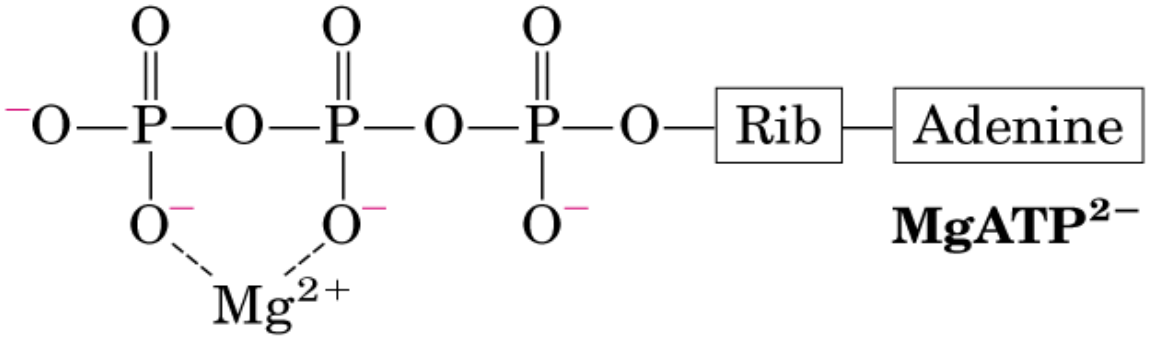


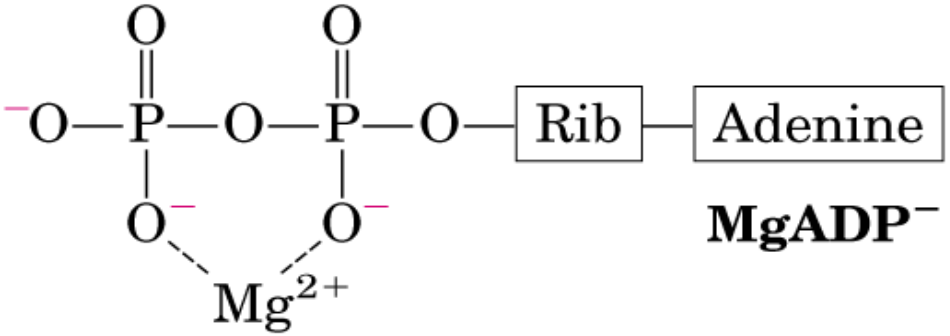
$ATP^{4-} + H_2O \rightarrow ADP^{3-} + Pi^{2-} + H^+$

$\Delta G'^{o} = -30{,}5$ kJ/mol

- $\Delta G_p \neq \Delta G'^{o}$ ~ -50 a -65 kJ/mol

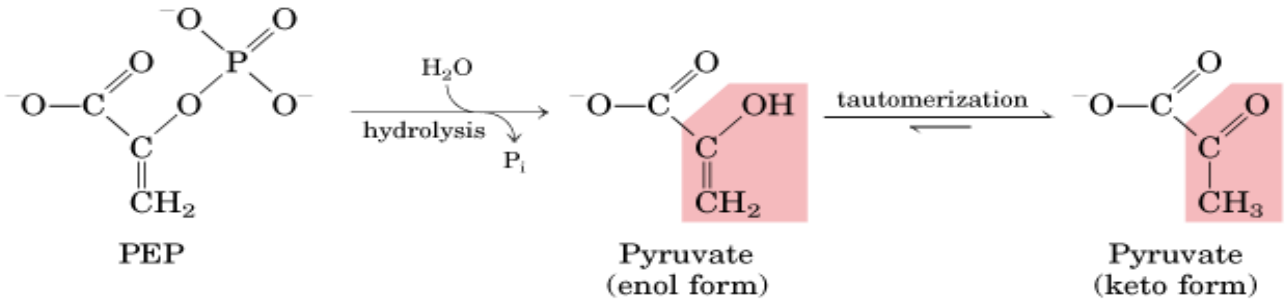
- ΔG_p = potencial de fosforilación



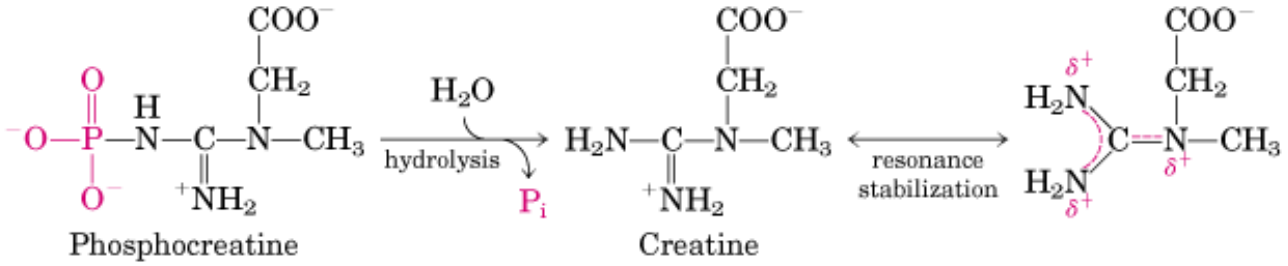


Otros compuestos fosforilados y tioésteres presentan alta energía libre de hidrólisis

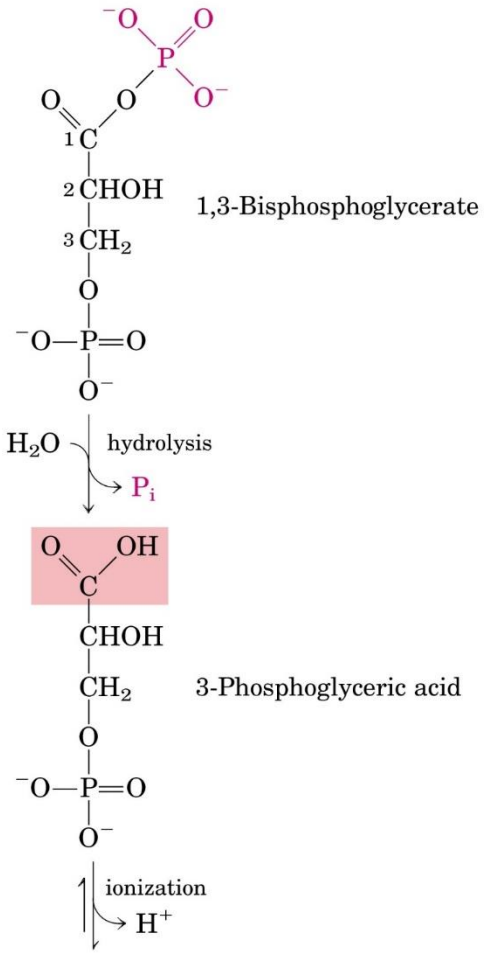
- Ésteres

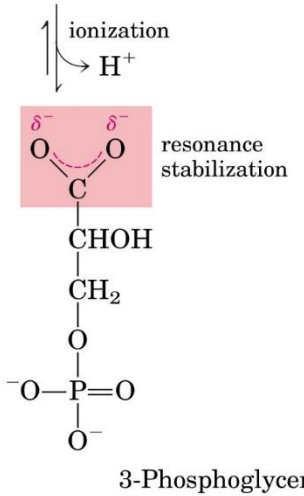


$$PEP^{3-} + H_2O \longrightarrow pyruvate^{-} + P_i^{2-}$$
$$\Delta G'^{\circ} = -61.9 \text{ kJ/mol}$$



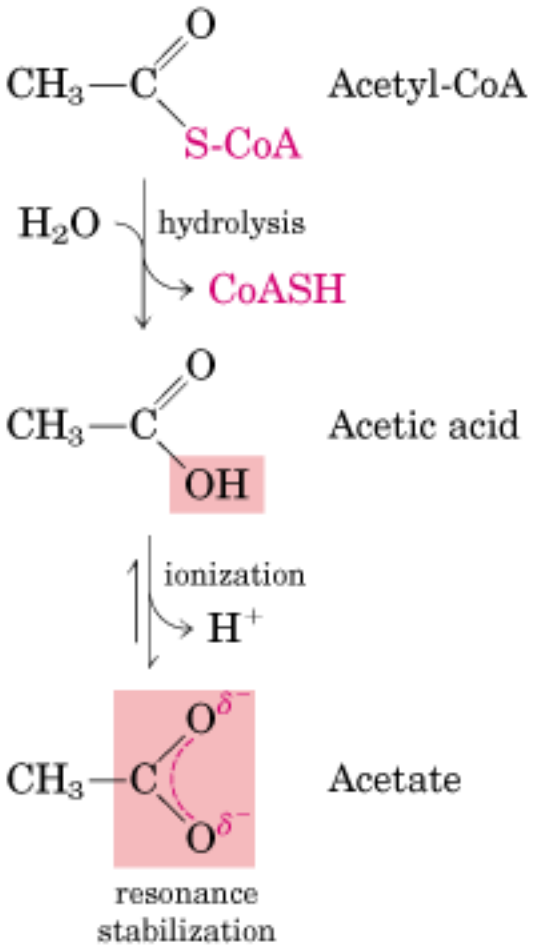
$$Phosphocreatine^{2-} + H_2O \longrightarrow creatine + P_i^{2-}$$
$$\Delta G'^{\circ} = -43.0 \text{ kJ/mol}$$

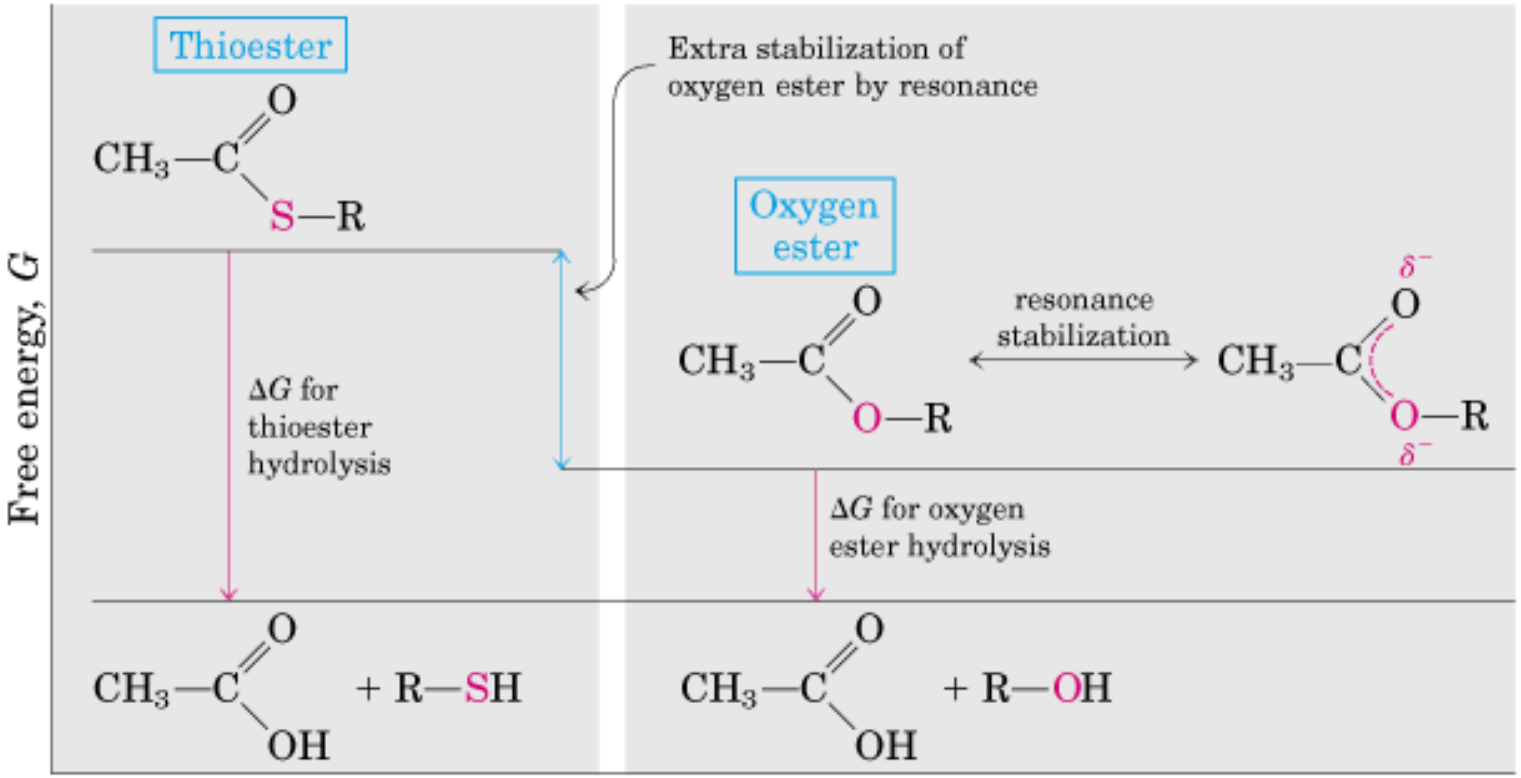




$$1,3\text{-Bisphosphoglycerate}^{4-} + H_2O \longrightarrow 3\text{-phosphoglycerate}^{3-} + P_i^{2-} + H^+$$
$$\Delta G'^{\circ} = -49.3 \text{ kJ/mol}$$

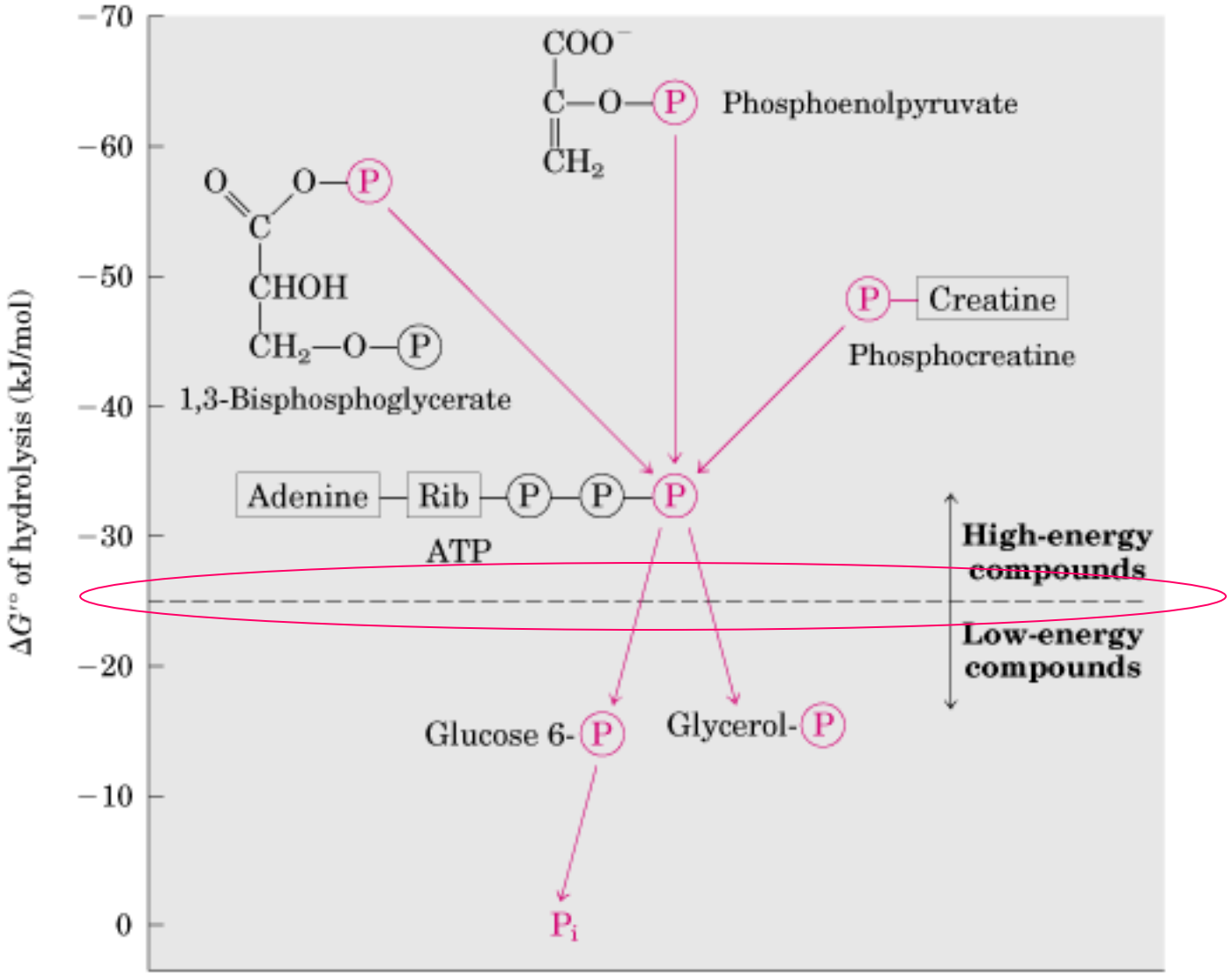
- # Tioésteres





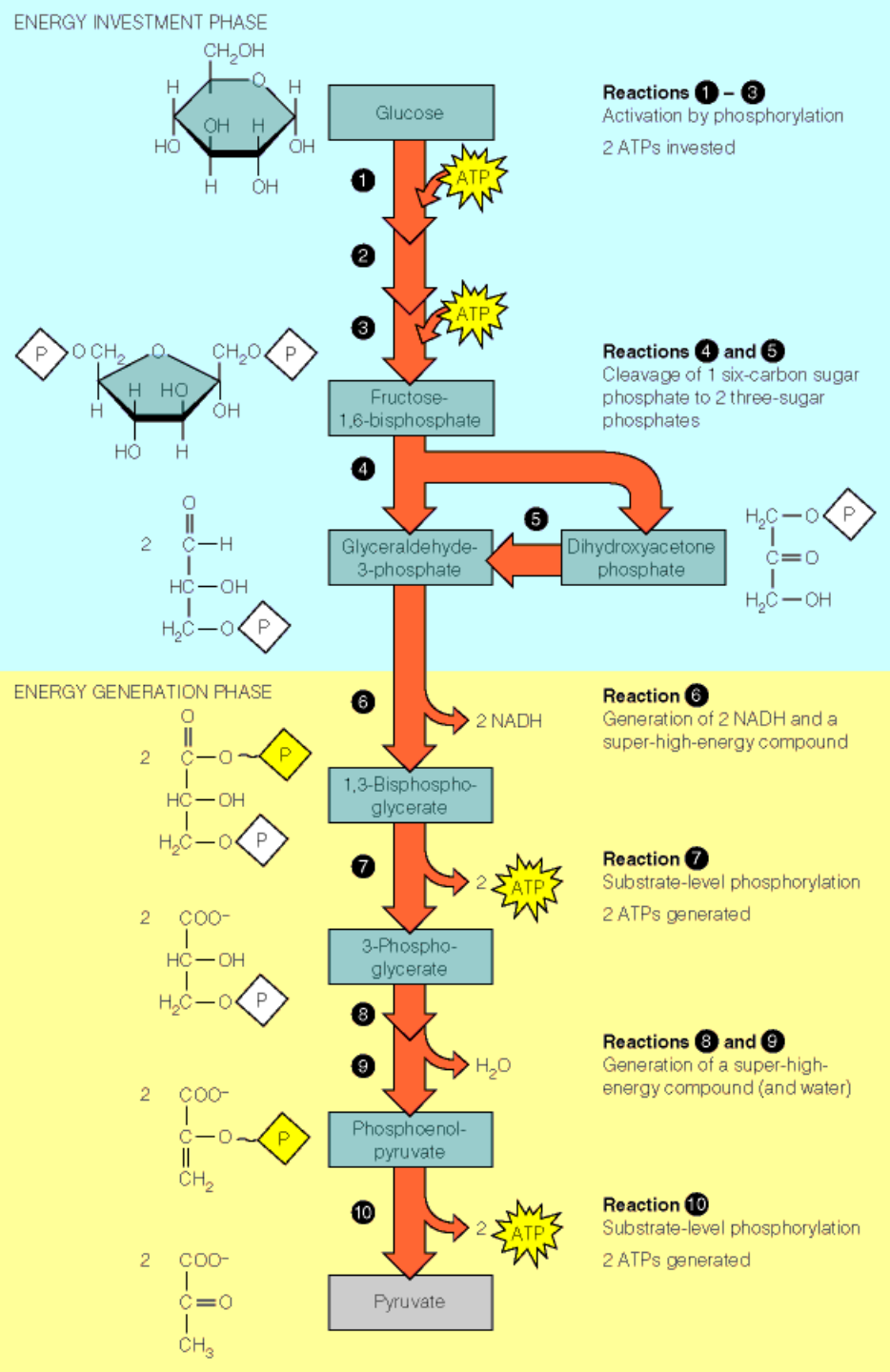
$$\text{Acetyl-CoA} + H_2O \longrightarrow \text{acetate}^- + \text{CoA} + H^+$$
$$\Delta G'^\circ = -32.2 \text{ kJ/mol}$$

Compuestos ricoenergéticos



ATP, “la moneda rico-energética”

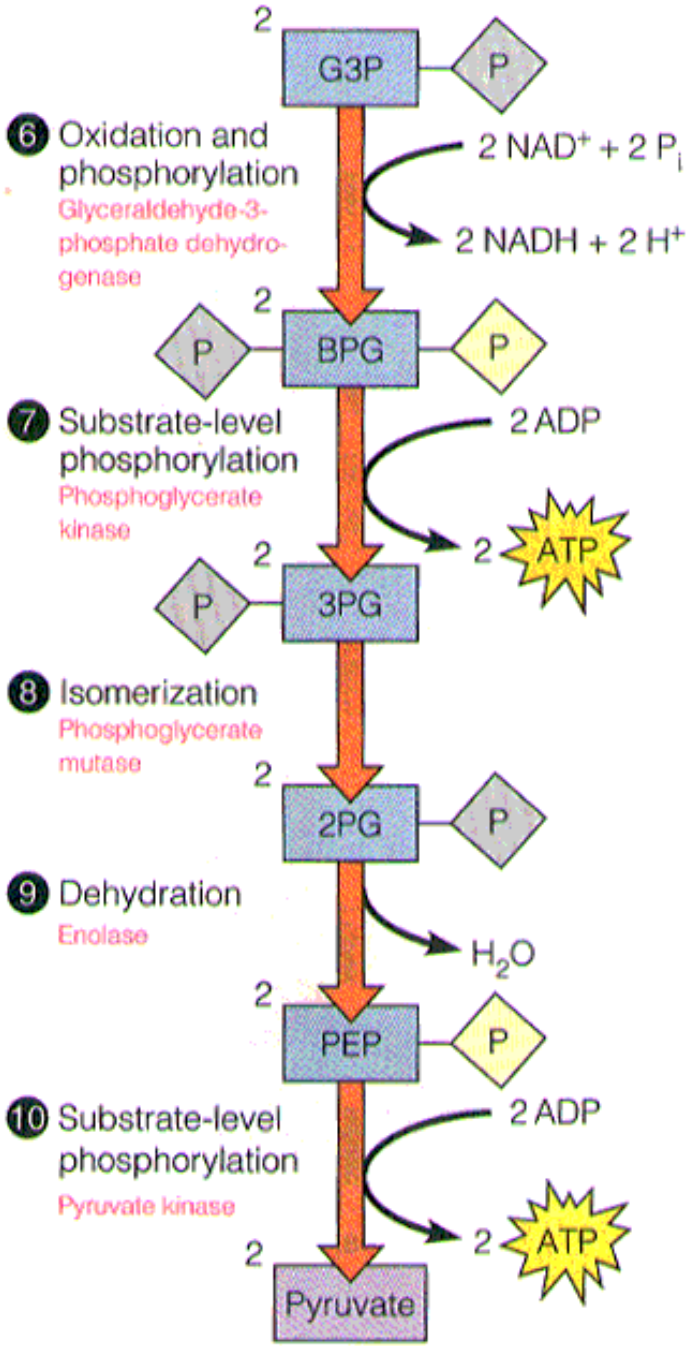
- Posición energética intermedia
- Puede sintetizarse a partir de otras moléculas más energéticas
- Puede donar energía para que ocurran otras reacciones con compuestos menos energéticos
- Aunque en solución acuosa es termodinámicamente inestable y buen donador del fosforil, es *cinéticamente* estable (energía de activación: 200 – 400 kJ/mol)

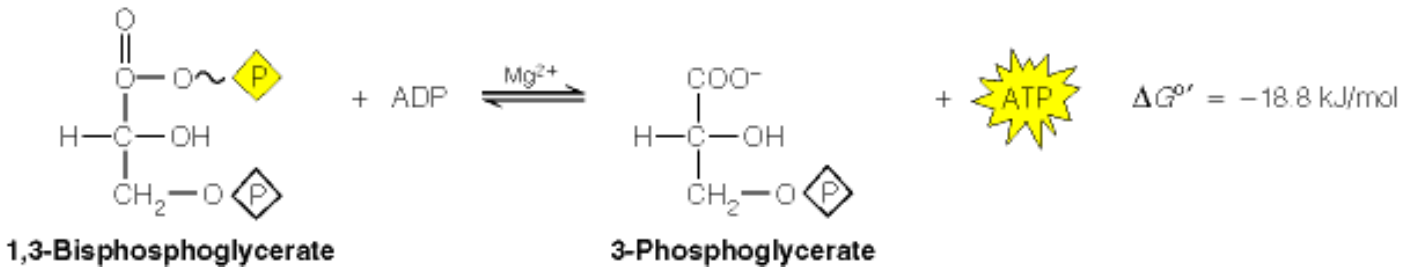


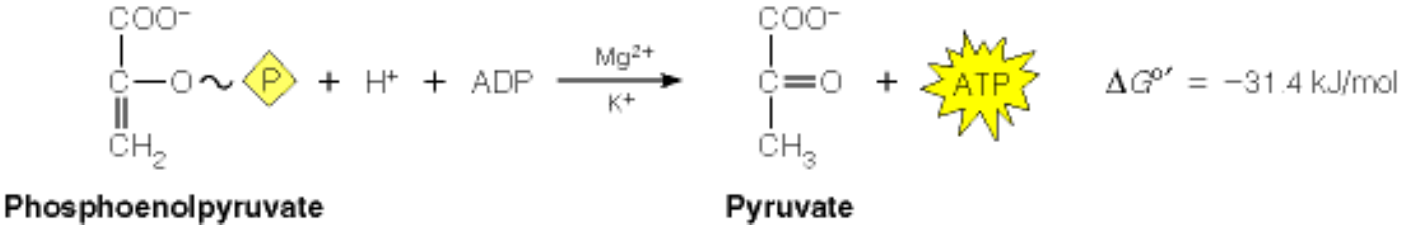
Síntesis de ATP

- A nivel de sustrato:
  - "Fosforilación a nivel de sustrato"
  - A partir de un compuesto más energético
  - En condiciones aerobias o anaerobias
  - Puede darse en diferentes sitios celulares
  - "*Traspaso energético de una molécula más energética a otra de menor energía*"

TEC | Tecnológico de Costa Rica

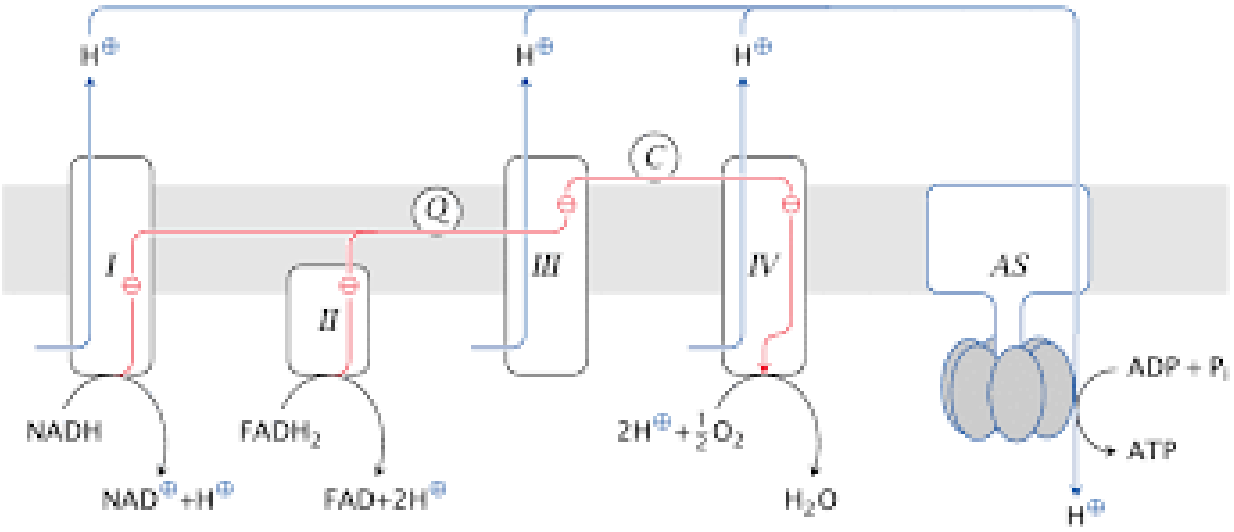

2
G3P
P
6 Oxidation and phosphorylation
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
2 NAD+ + 2 Pi
2 NADH + 2 H+
2
P
BPG
P
7 Substrate-level phosphorylation
Phosphoglycerate kinase
2 ADP
2
ATP
2
P
3PG
8 Isomerization
Phosphoglycerate mutase
2
2PG
P
9 Dehydration
Enolase
H2O
2
PEP
P
10 Substrate-level phosphorylation
Pyruvate kinase
2 ADP
2
ATP
2
Pyruvate


+ ADP
Mg2+
+
ATP
ΔG°′ = −18.8 kJ/mol
1,3-Bisphosphoglycerate
3-Phosphoglycerate


+ H+ + ADP
Mg2+
K+
+
ATP
ΔG°′ = −31.4 kJ/mol
Phosphoenolpyruvate
Pyruvate

Síntesis de ATP

- En la cadena respiratoria:
  - No requiere compuestos más energéticos que el ATP
  - Depende de procesos de oxidación reducción
  - Exclusivamente en condiciones aerobias
  - Exclusivamente en la mitocondria



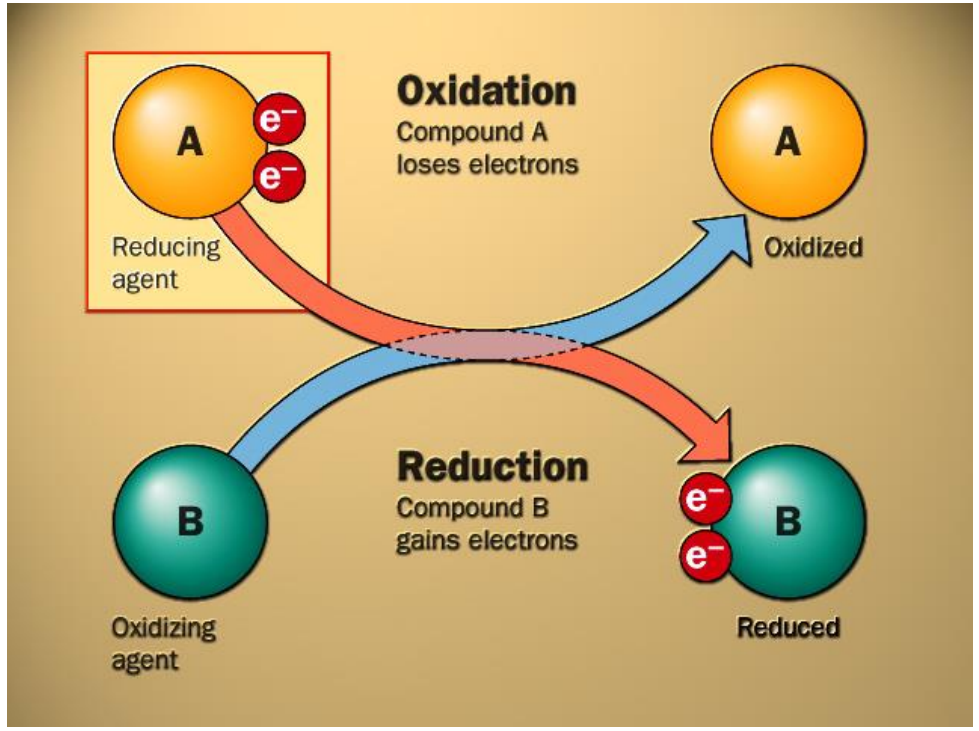
Óxido-Reducción

TEC | Tecnológico de Costa Rica

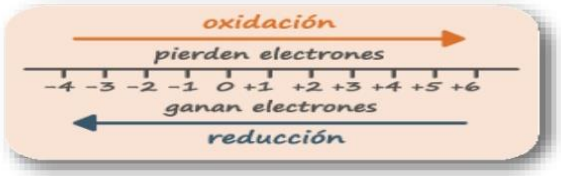
Reacciones “REDOX”

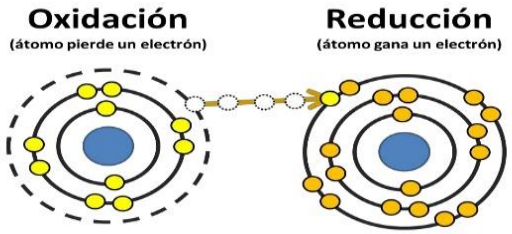
- Reacciones que involucran el movimientos de electrones

- El flujo de los e- en las reacciones REDOX es responsable directa o indirectamente de todo el trabajo realizado en los organismos vivos



Reacciones de Oxidación – Reducción Biológica





- Oxidación: pérdida de electrones
- Reducción: ganancia de electrones

- Agente Reductor ↔ Agente Oxidante

- Siempre que ocurre la oxidación de un compuesto, ocurre la reducción de otro

- $Fe^{2+} + Cu^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+} + Cu^{+}$

- $Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+} + e^{-}$
- $Cu^{2+} + e^{-} \leftrightarrow Cu^{+}$

- Par Redox Conjugado ó Par de Oxidación – Reducción

- El potencial de reducción (*E*) de los pares redox da una noción de la tendencia que tiene un par a reducirse o a oxidarse
  - Se mide en voltios

Standard Reduction Potentials of Some Biologically Important Half-Reactions, at 25 °C and pH 7

Half-reaction	E'° (V)
$\frac{1}{2}O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O$	0.816
$Fe^{3+} + e^- \longrightarrow Fe^{2+}$	0.771
$NO_3^- + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow NO_2^- + H_2O$	0.421
Cytochrome f (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome f (Fe^{2+})	0.365
$Fe(CN)_6^{3-}$ (ferricyanide) + $e^- \longrightarrow Fe(CN)_6^{4-}$	0.36
Cytochrome a_3 (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome a_3(Fe^{2+})	0.35
$O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O_2$	0.295
Cytochrome a (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome a (Fe^{2+})	0.29
Cytochrome c (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome c (Fe^{2+})	0.254
Cytochrome c_1 (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome c_1 (Fe^{2+})	0.22
Cytochrome b (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome b (Fe^{2+})	0.077
Ubiquinone + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ ubiquinol + H_2	0.045
Fumarate^{2-} + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ succinate^{2-}	0.031
$2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$ (at standard conditions, pH 0)	0.000
Crotonyl-CoA + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ butyryl-CoA	−0.015
Oxaloacetate^{2-} + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ malate^{2-}	−0.166
Pyruvate$^-$ + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ lactate$^-$	−0.185
Acetaldehyde + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ ethanol	−0.197
FAD + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow FADH_2$	−0.219*
Glutathione + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ 2 reduced glutathione	−0.23
$S + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2S$	−0.243
Lipoic acid + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ dihydrolipoic acid	−0.29
$NAD^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADH$	−0.320
$NADP^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADPH$	−0.324
Acetoacetate + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ β-hydroxybutyrate	−0.346
α-Ketoglutarate + $CO_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ isocitrate	−0.38
$2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$ (at pH 7)	−0.414
Ferredoxin (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ ferredoxin (Fe^{2+})	−0.432

Standard Reduction Potentials of Some Biologically Important Half-Reactions, at 25 °C and pH 7

Half-reaction	E'° (V)
$\frac{1}{2}O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O$	0.816
$Fe^{3+} + e^- \longrightarrow Fe^{2+}$	0.771
$NO_3^- + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow NO_2^- + H_2O$	0.421
Cytochrome f (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome f (Fe^{2+})	0.365
$Fe(CN)_6^{3-}$ (ferricyanide) + $e^- \longrightarrow Fe(CN)_6^{4-}$	0.36
Cytochrome a_3 (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome a_3(Fe^{2+})	0.35
$O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O_2$	0.295
Cytochrome a (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome a (Fe^{2+})	0.29
Cytochrome c (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome c (Fe^{2+})	0.254
Cytochrome c_1 (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome c_1 (Fe^{2+})	0.22
Cytochrome b (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome b (Fe^{2+})	0.077
Ubiquinone + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ ubiquinol + H_2	0.045
Fumarate^{2-} + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ succinate^{2-}	0.031
$2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$ (at standard conditions, pH 0)	0.000
Crotonyl-CoA + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ butyryl-CoA	−0.015
Oxaloacetate^{2-} + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ malate^{2-}	−0.166
Pyruvate$^-$ + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ lactate$^-$	−0.185
Acetaldehyde + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ ethanol	−0.197
FAD + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow FADH_2$	−0.219*
Glutathione + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ 2 reduced glutathione	−0.23
$S + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2S$	−0.243
Lipoic acid + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ dihydrolipoic acid	−0.29
$NAD^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADH$	−0.320
$NADP^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADPH$	−0.324
Acetoacetate + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ β-hydroxybutyrate	−0.346
α-Ketoglutarate + $CO_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ isocitrate	−0.38
$2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$ (at pH 7)	−0.414
Ferredoxin (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ ferredoxin (Fe^{2+})	−0.432

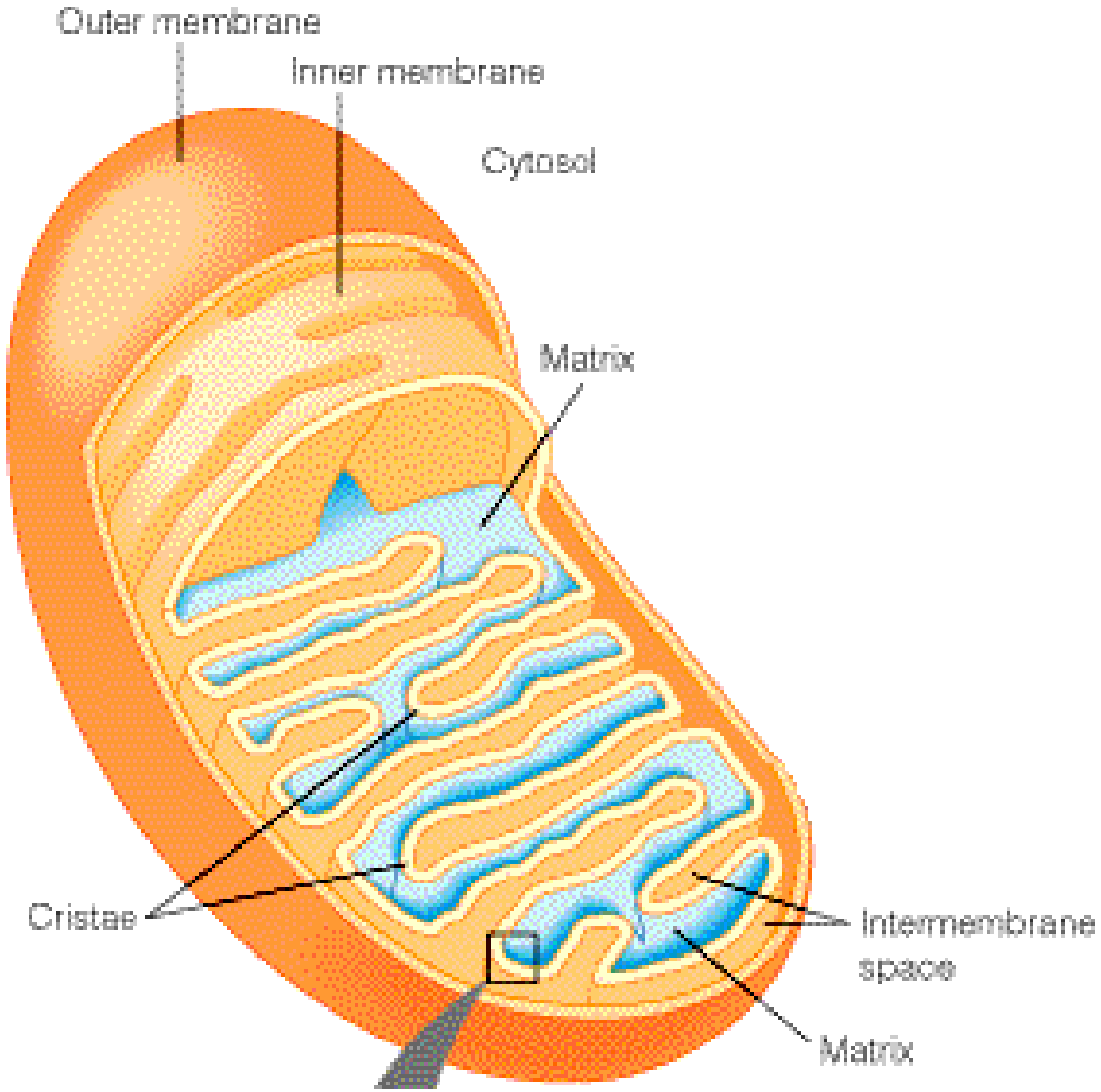
Moléculas con *poder reductor*?

Moléculas con *poder oxidativo*?

Cadena respiratoria: Fosforilación oxidativa

TEC | Tecnológico de Costa Rica

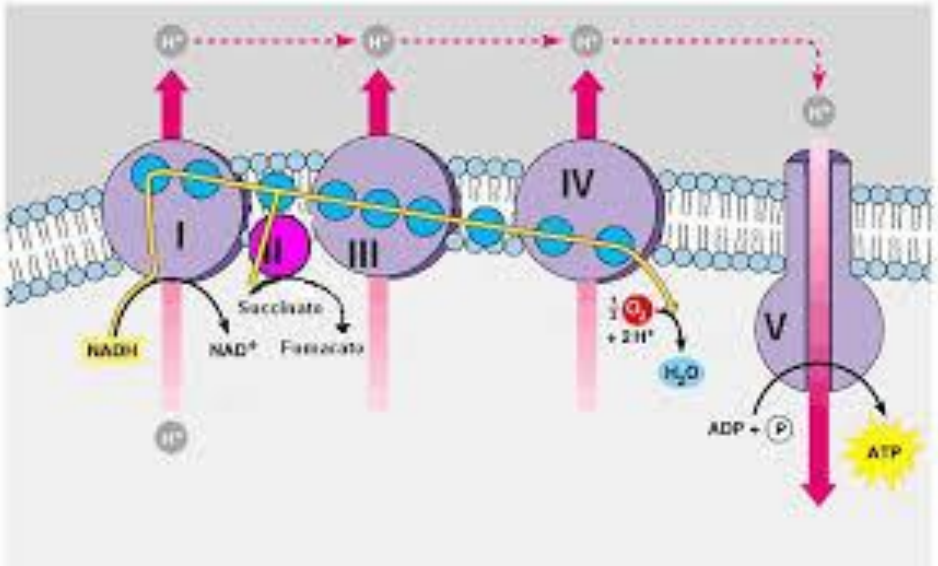
Mitocondria



Cadena respiratoria

- “Secuencia de proteínas en la membrana interna de la mitocondria, ordenada de acuerdo con su potencial de reducción (*E*), permitiendo el transporte de electrones unidireccionalmente hasta el O_2”

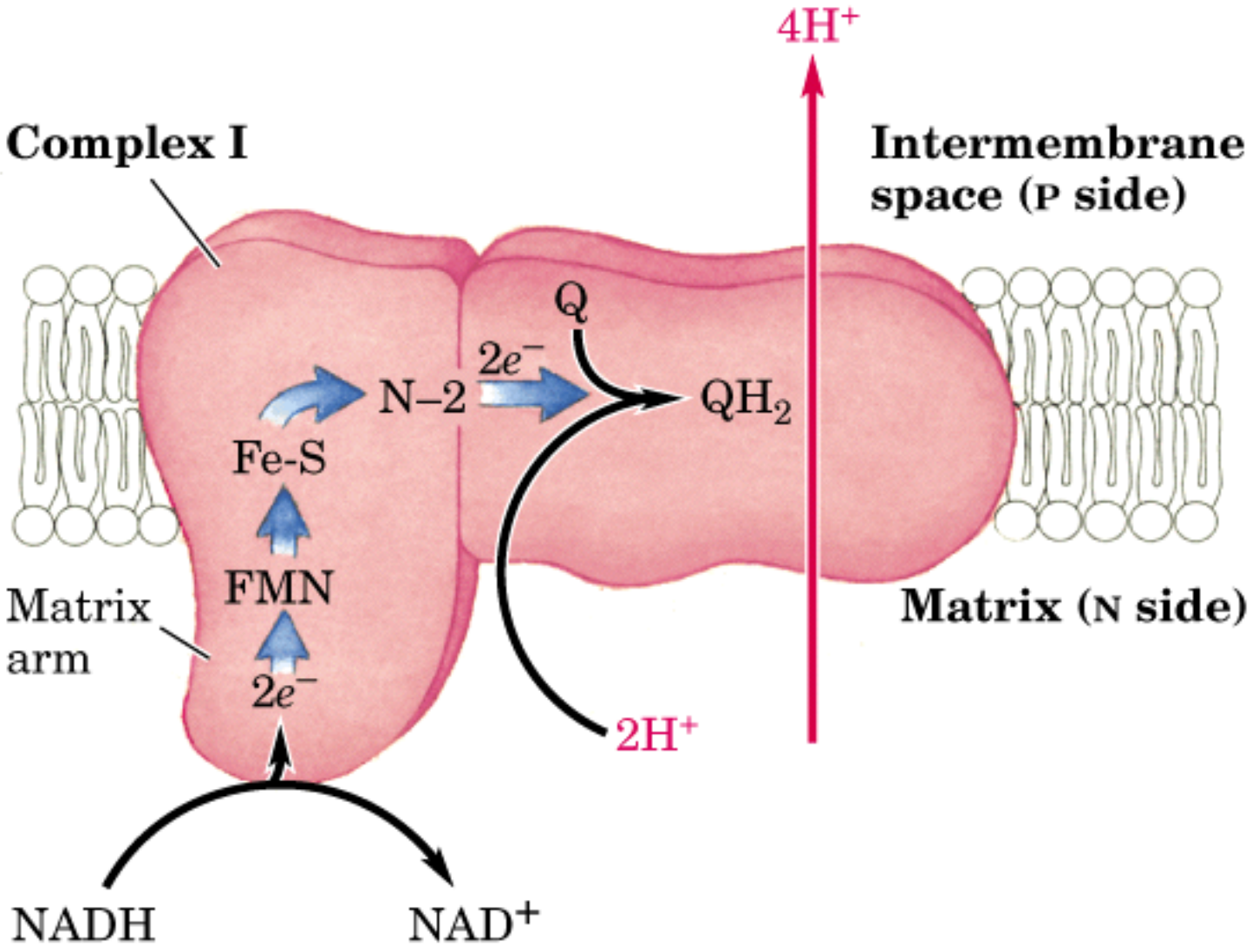
- Ordenadas por el valor de *E* del más negativo al más positivo



Complejo I

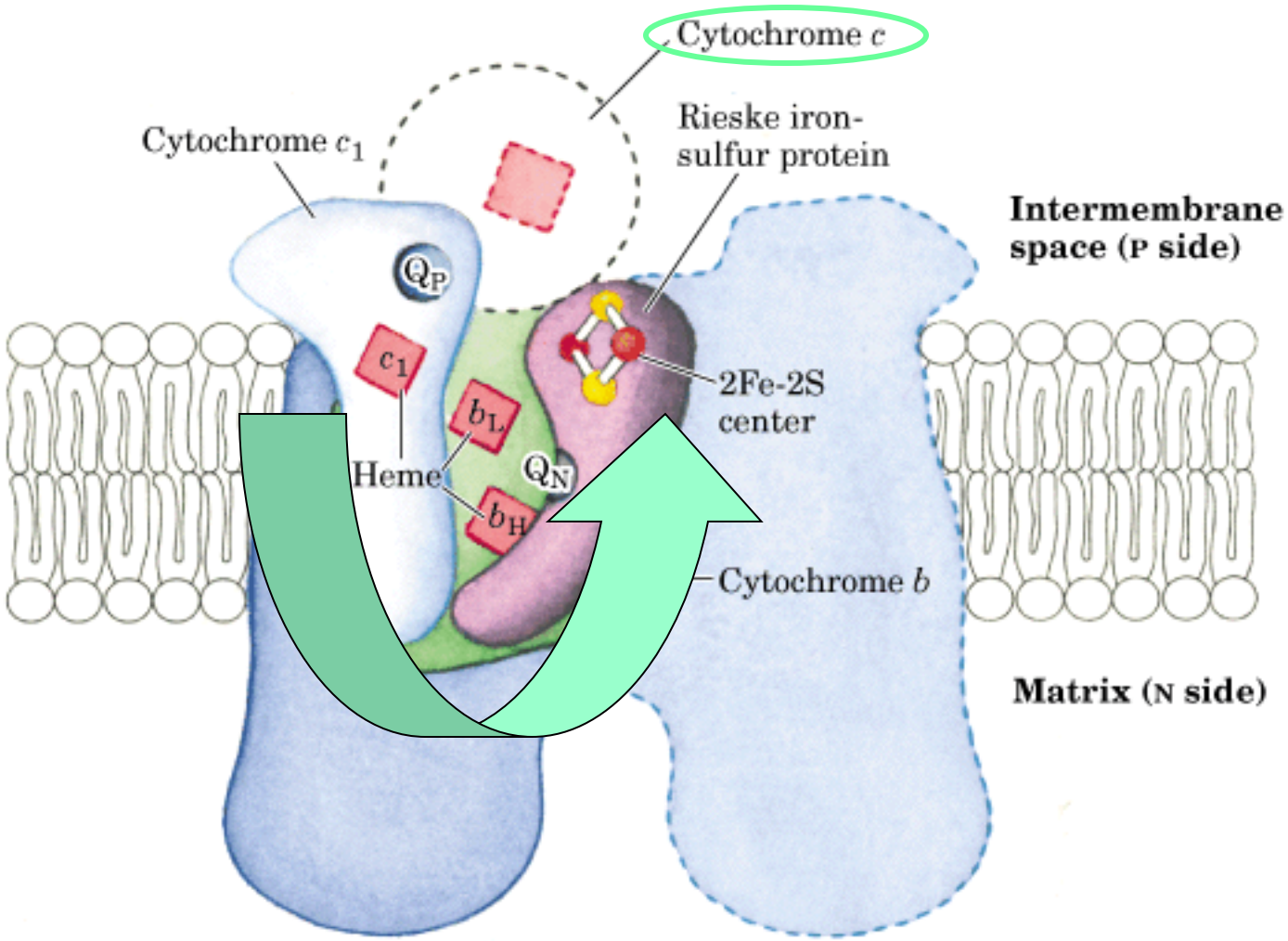
- NADH: Ubiquinona oxidoreductasa
- Compuesto de 42 cadenas polipeptídicas diferentes
- Cataliza 2 reacciones simultáneas
  - Transferencia exergónica a la ubiquinona y de un protón de la matriz:

    $NADH + H^+ + Q \rightarrow NAD^+ + QH_2$
  - Transferencia endergónica de 4 protones de la matriz al espacio intermembrana
- Bomba de protones dirigida por la energía de la transferencia de electrones

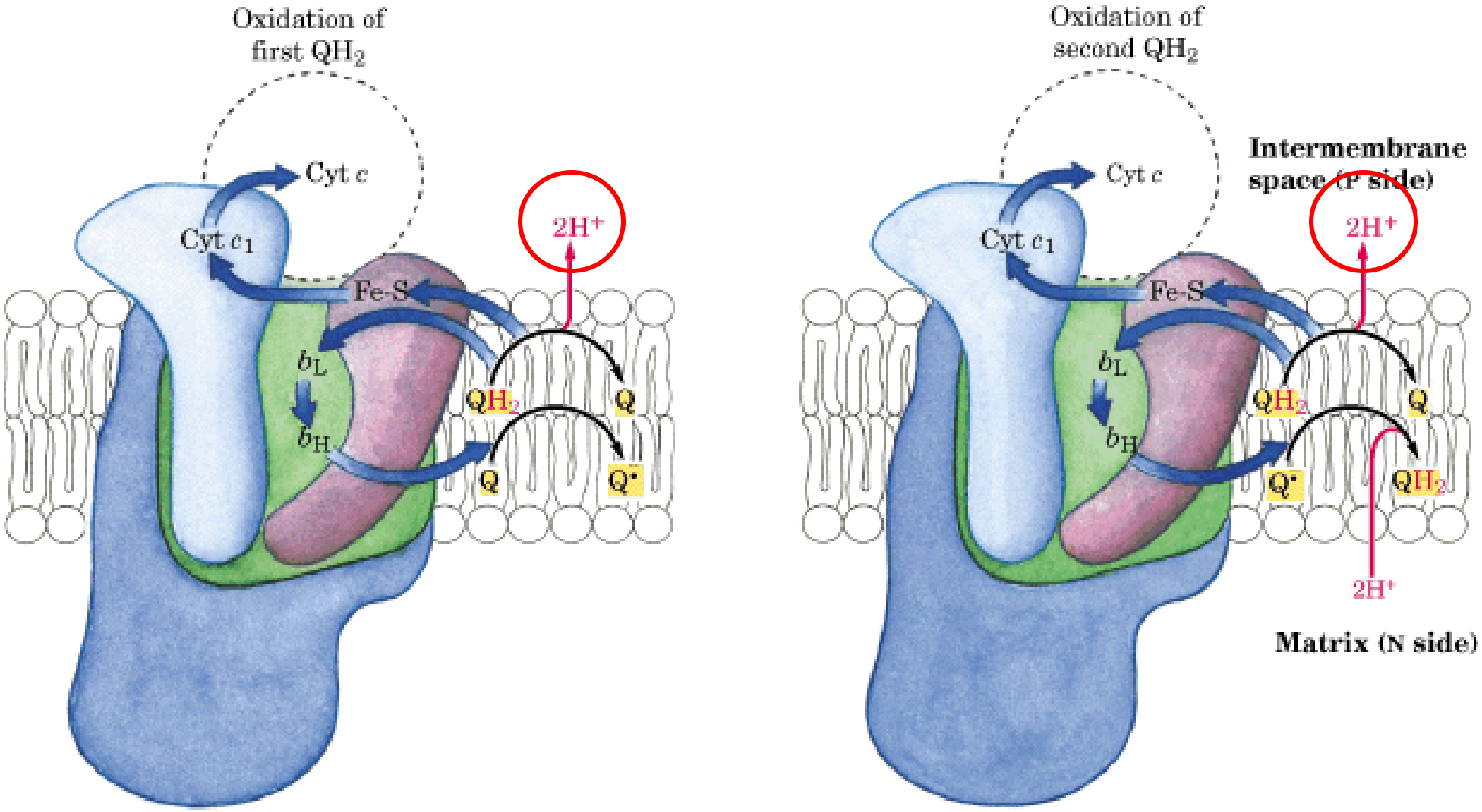

4H+
Complex I
Intermembrane space (P side)
Q
2e−
N–2
QH2
Fe-S
FMN
Matrix arm
Matrix (N side)
2e−
2H+
NADH
NAD+

Complejo III

- Complejo citocromo *bc*$_1$ o citocromo c oxidoreductasa
- Acopla la transferencia de electrones de QH_2 a la citocromo c con el transporte de protones de la matriz al espacio intermembrana
- Acopla el cambio de un acarreador de 2 electrones a otro de 1
- Resultado: QH_2 se oxida a Q y se reducen 2 moléculas de citocromo c


Cytochrome c
Cytochrome c_1
Rieske iron-sulfur protein
Intermembrane space (P side)
Q_P
c_1
b_L
Heme
Q_N
b_H
2Fe-2S center
Cytochrome b
Matrix (N side)

(b)



$$QH_2 + \text{Cyt } c_1 \text{ (oxidized)} \longrightarrow Q^{\bullet-} + 2H^+_P + \text{Cyt } c_1 \text{ (reduced)}$$

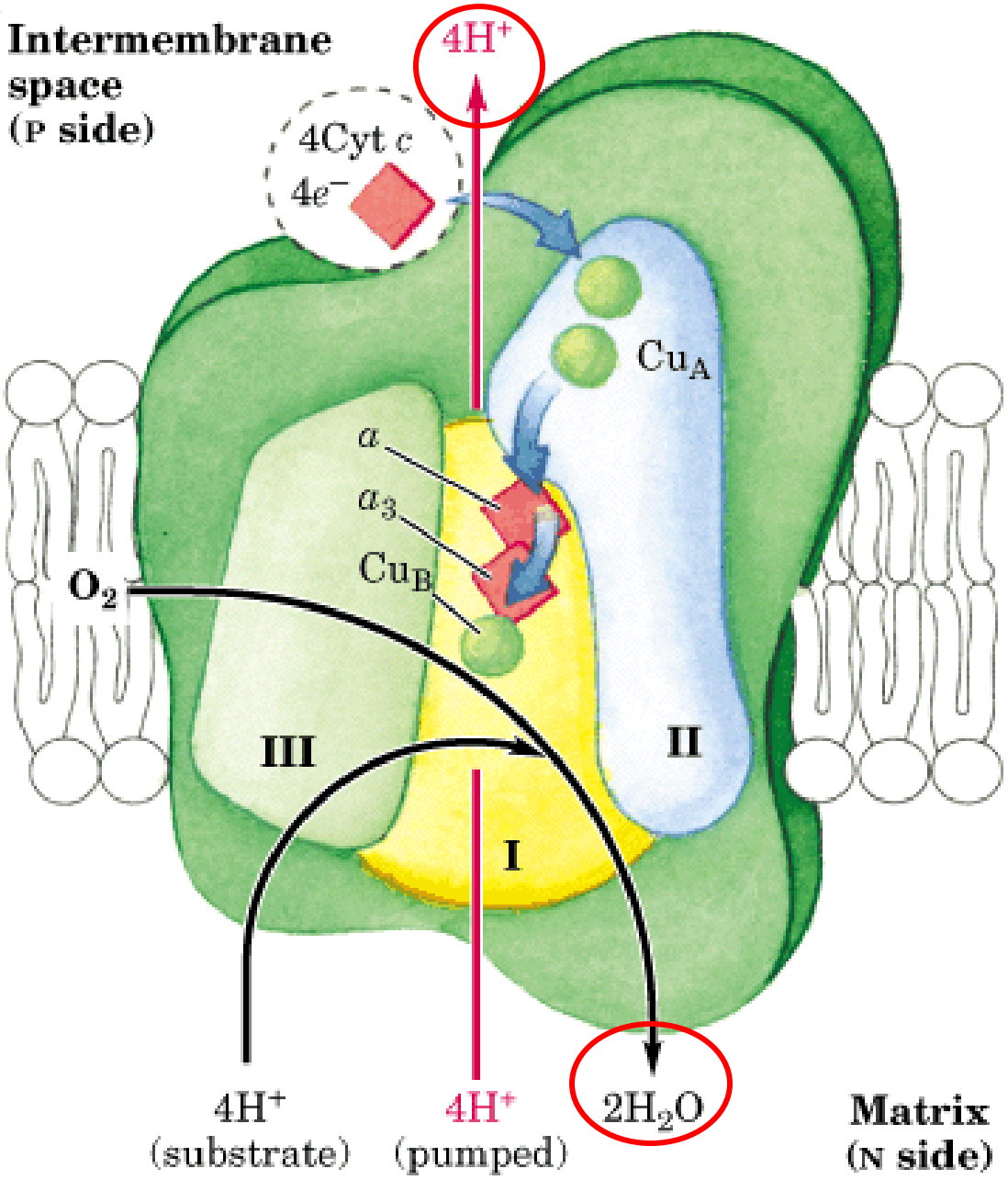
$$QH_2 + Q^{\bullet-} + 2H^+_N + \text{Cyt } c_1 \text{ (oxidized)} \longrightarrow QH_2 + 2H^+_P + Q + \text{Cyt } c_1 \text{ (reduced)}$$

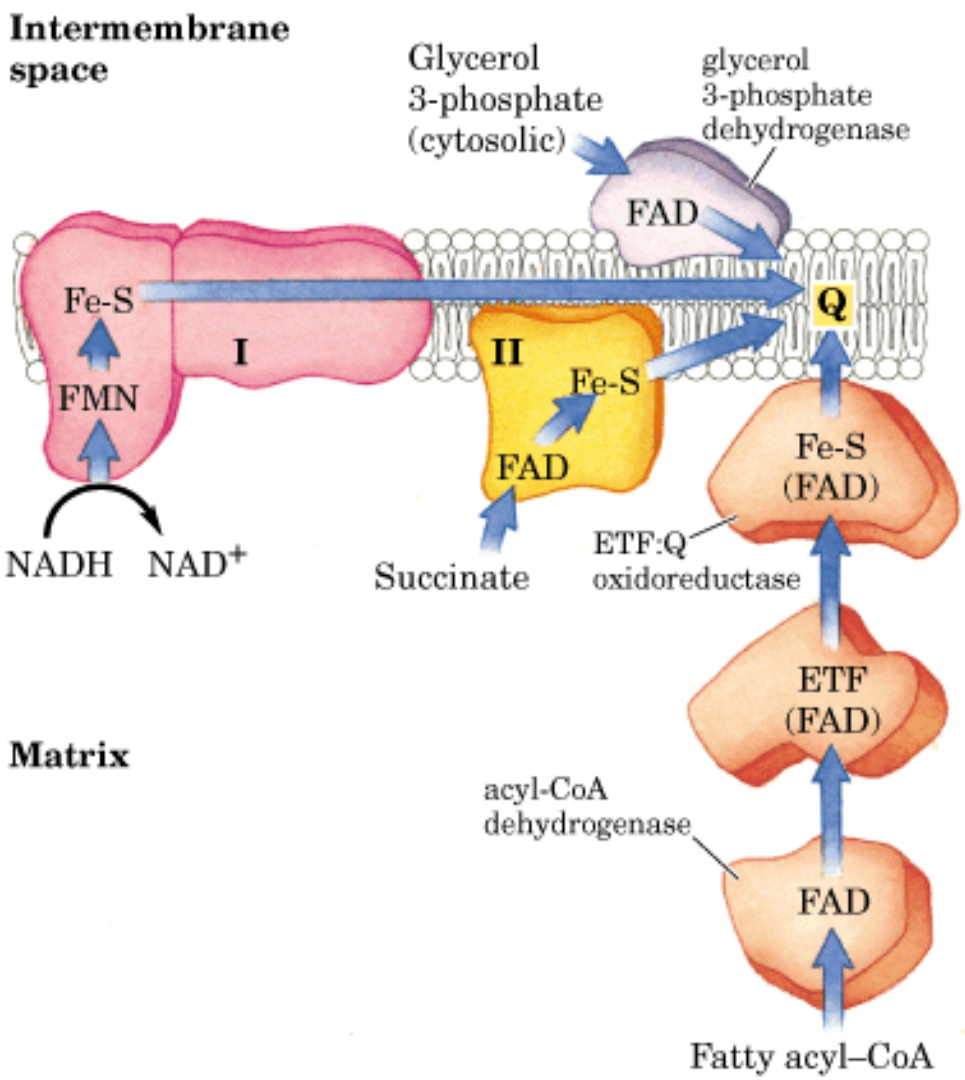
Net equation:

$$QH_2 + 2 \text{ Cyt } c_1 \text{ (oxidized)} + 2H^+_N \longrightarrow Q + 2 \text{ Cyt } c_1 \text{ (reduced)} + 4H^+_P$$

Complejo IV

- Citocromo oxidasa
- Pasa electrones del cit c al O_2 molecular, reduciéndolo a H_2O
- 13 Subunidades (en bacterias 3 ó 4)
- Por cada 4 *e*- que pasan por el complejo la enzima consume 4 H^+ de la matriz para convertir O_2 en 2 H_2O

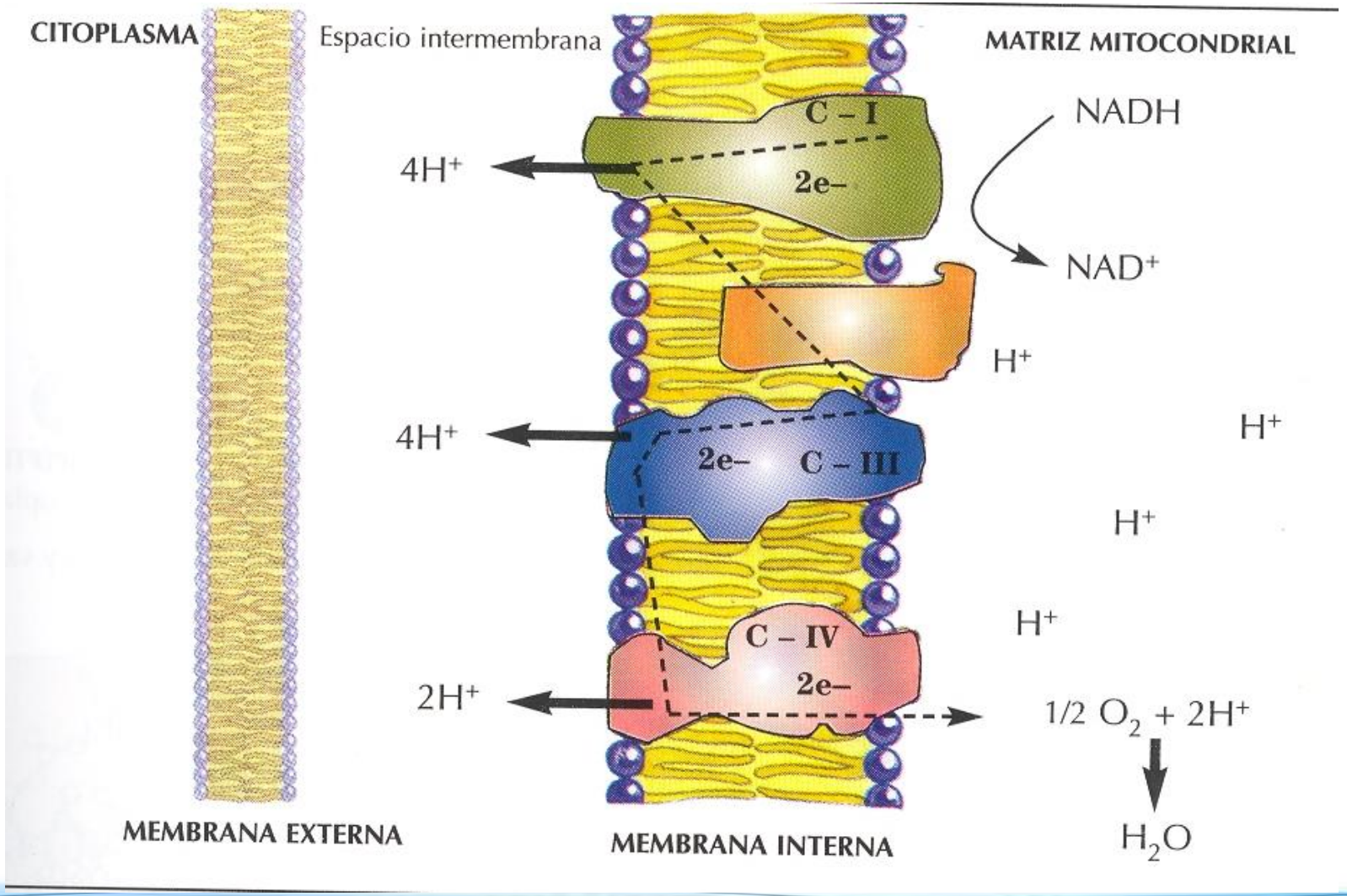

Intermembrane space (P side)
4H+
4Cyt c
4e−
CuA
a
a3
CuB
O2
III
II
I
4H+ (substrate)
4H+ (pumped)
2H2O
Matrix (N side)



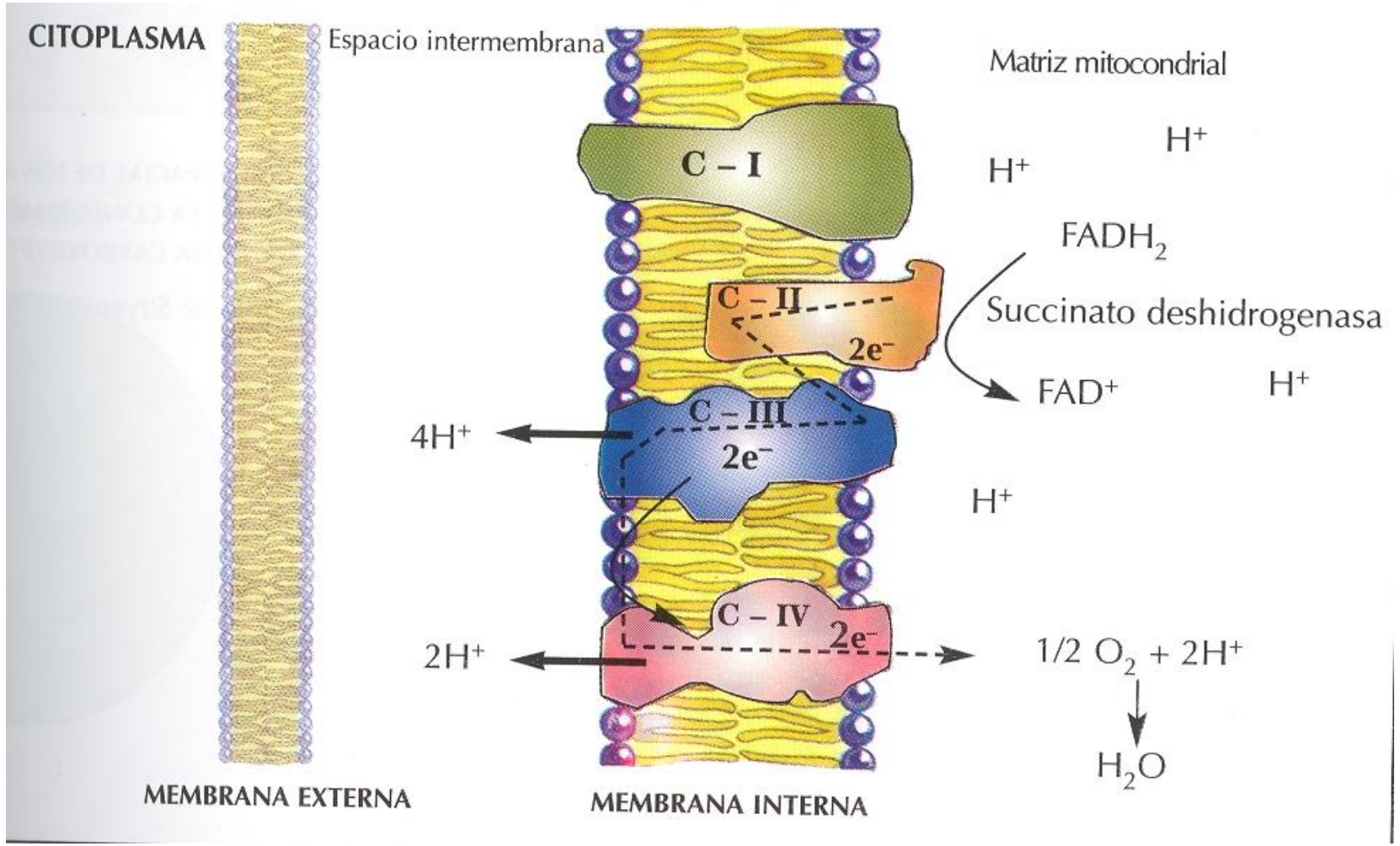
Complejo II

- Succinato deshidrogenasa
- Los *e*- pasan del succinato al FAD → Fe-S → Ubiquinona
- Otros sustratos de deshidrogenasas mitocondriales pasan *e*- a la cadena respiratoria (pero no por el C-II)

NADH como agente reductor en la cadena respiratoria

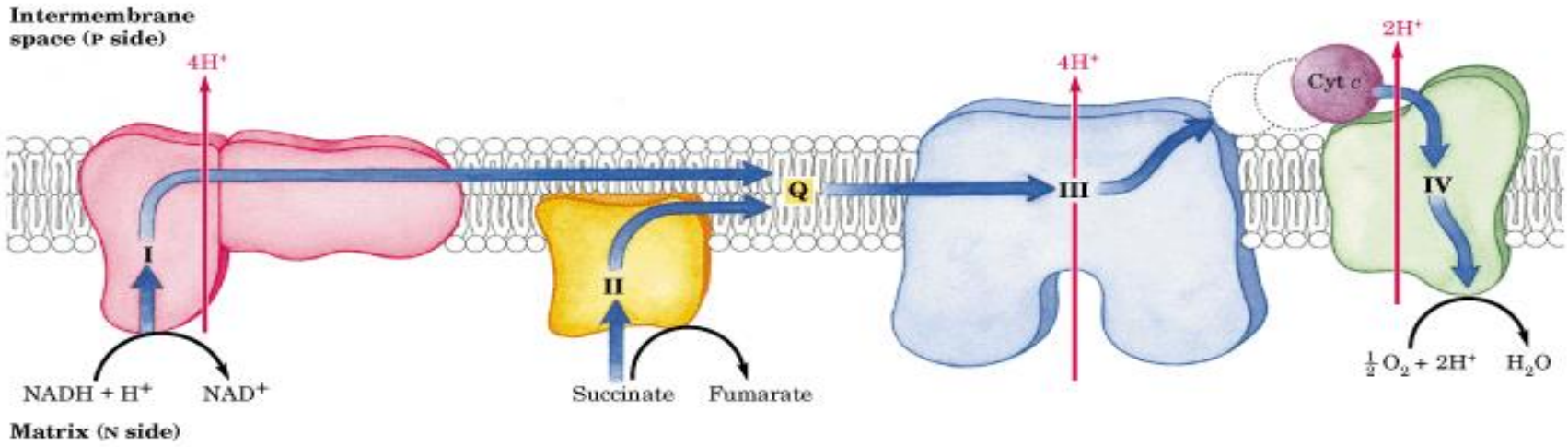


$FADH_2$ como agente reductor en la cadena respiratoria



EVENTO	A PARTIR DE 1 MOLÉCULA DE NADH	A PARTIR DE 1 MOLÉCULA DE $FADH_2$
Electrones transportados hasta el O_2	2	2
Protones liberados al espacio intermembrana	10	6
Moléculas de O_2 consumidas	½	½
Moléculas de H_2O producidas	1	1
Moléculas de ATP sintetizadas	2,5	1,5

Fornaguera & Gómez, 2004



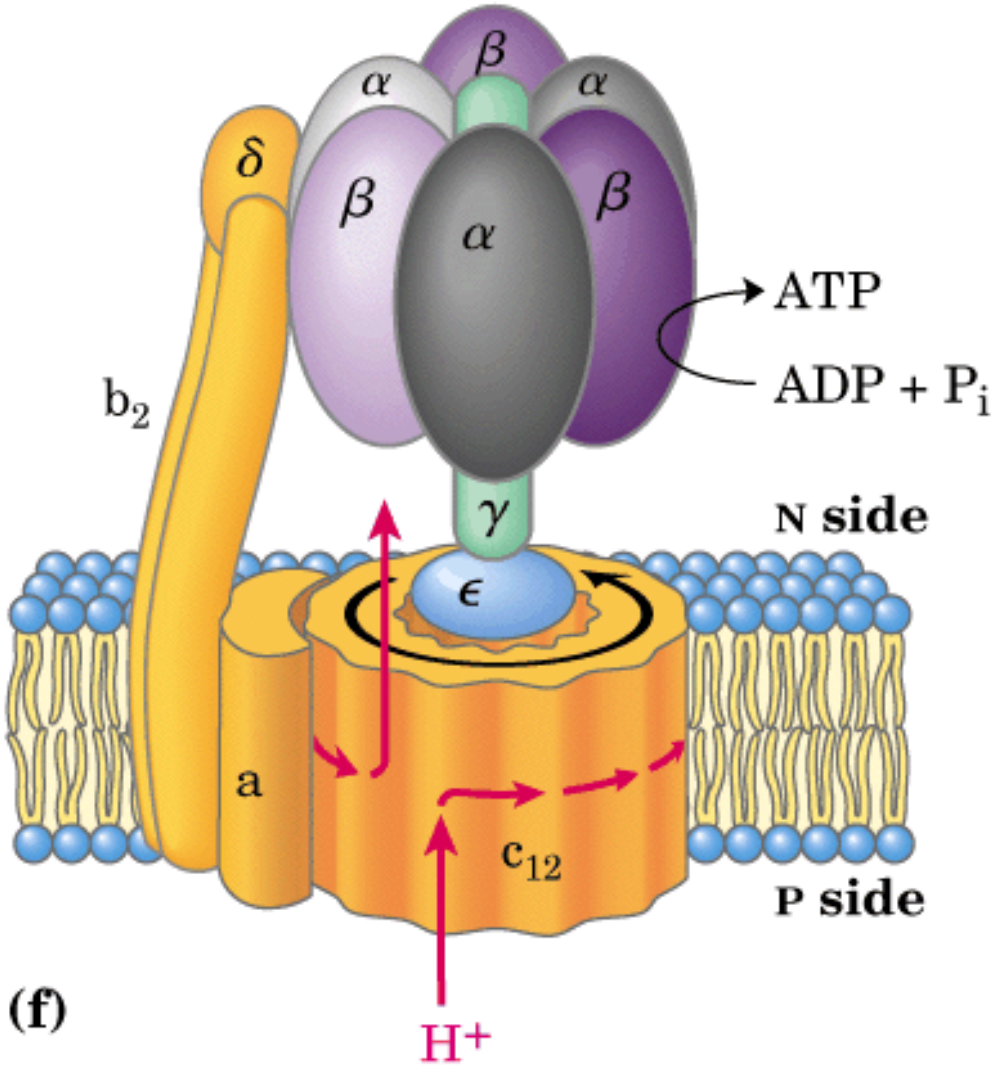
Teoría quimiosmótica de la síntesis de ATP

- *"La síntesis de ATP en la cadena respiratoria se da gracias a la creación de un gradiente* ***electroquímico****, creado por la diferencia en la concentración de protones entre la matriz mitocondrial y el espacio intermembrana"*

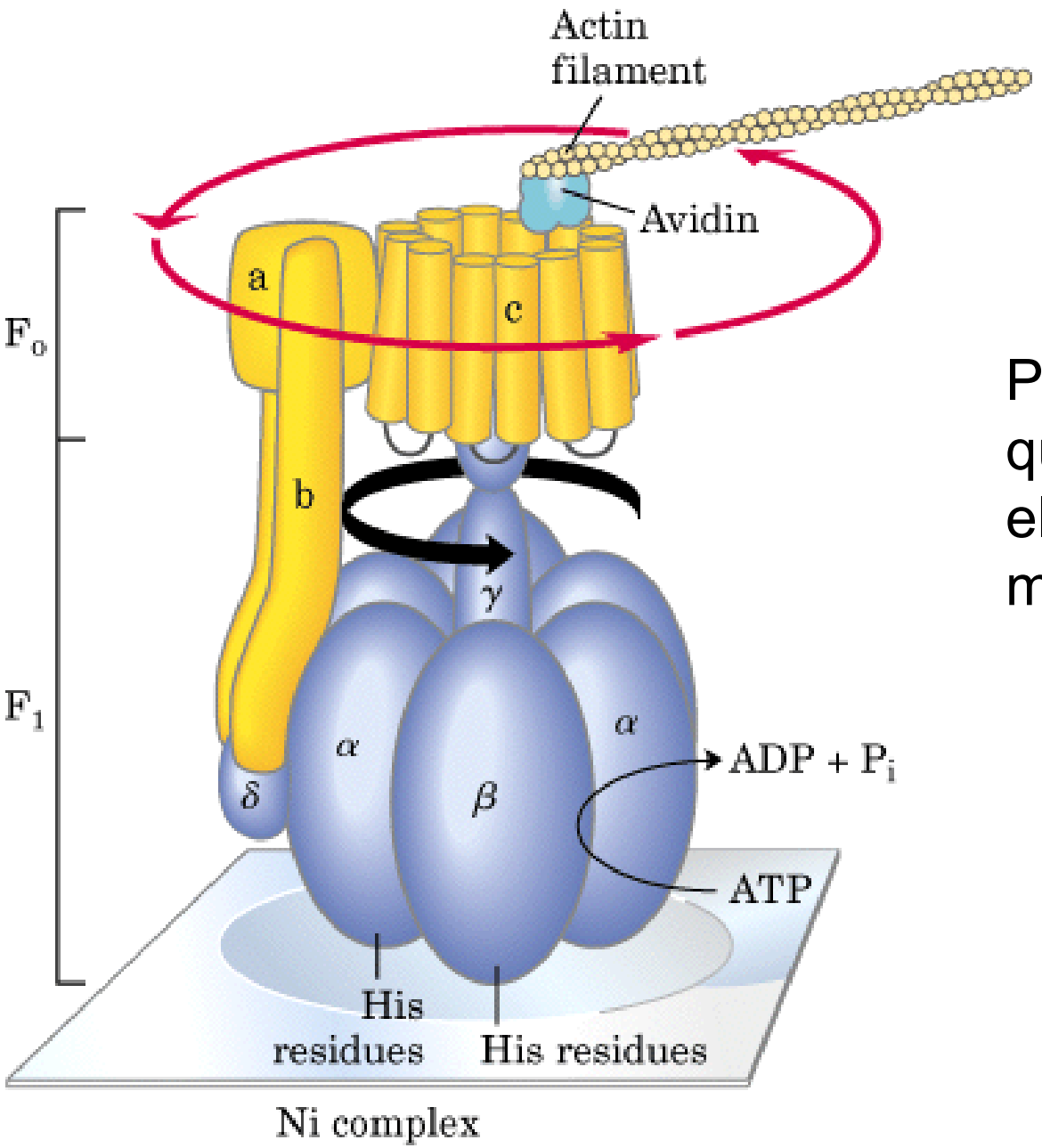
- Peter Mitchell, 1973

Teoría quimiosmótica

- Requerimientos:
  - La creación del gradiente de protones por la cadena respiratoria entre la matriz y el espacio intermembrana
  - La presencia en la membrana interna de un complejo proteico para la síntesis de ATP (a partir del gradiente)
  - Nucleótidos



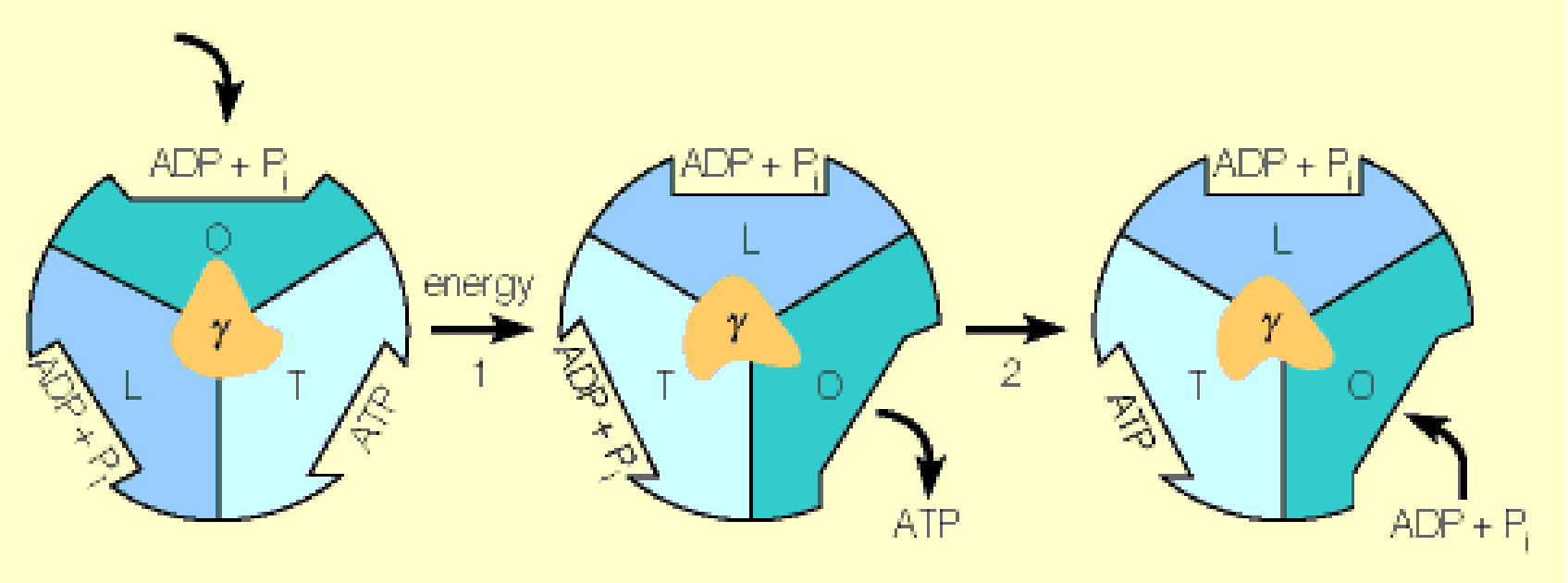
- F_1: compuesta por 9 proteínas en la matriz mitocondrial. Actividad catalítica
- F_0: constituida por más de 10 proteínas que atraviesan la membrana. Canal de protones



Por cada 4 protones que se transportan por el C-V se sintetiza una molécula de ATP

NADH: 2,5 ATP

FADH2: 1,5 ATP



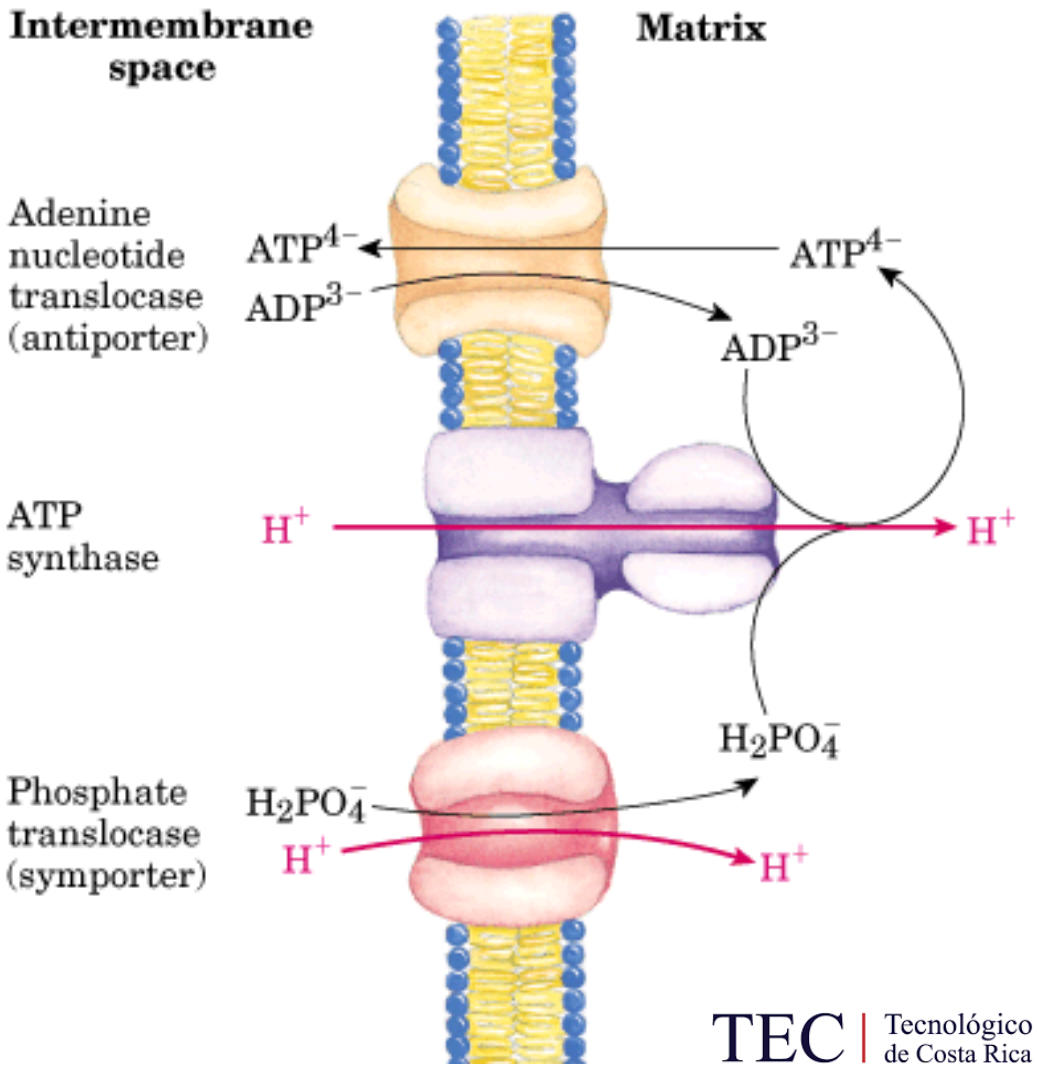
NUNCA HAY 2 SUBUNIDADES EN LA MISMA CONFORMACIÓN AL MISMO TIEMPO

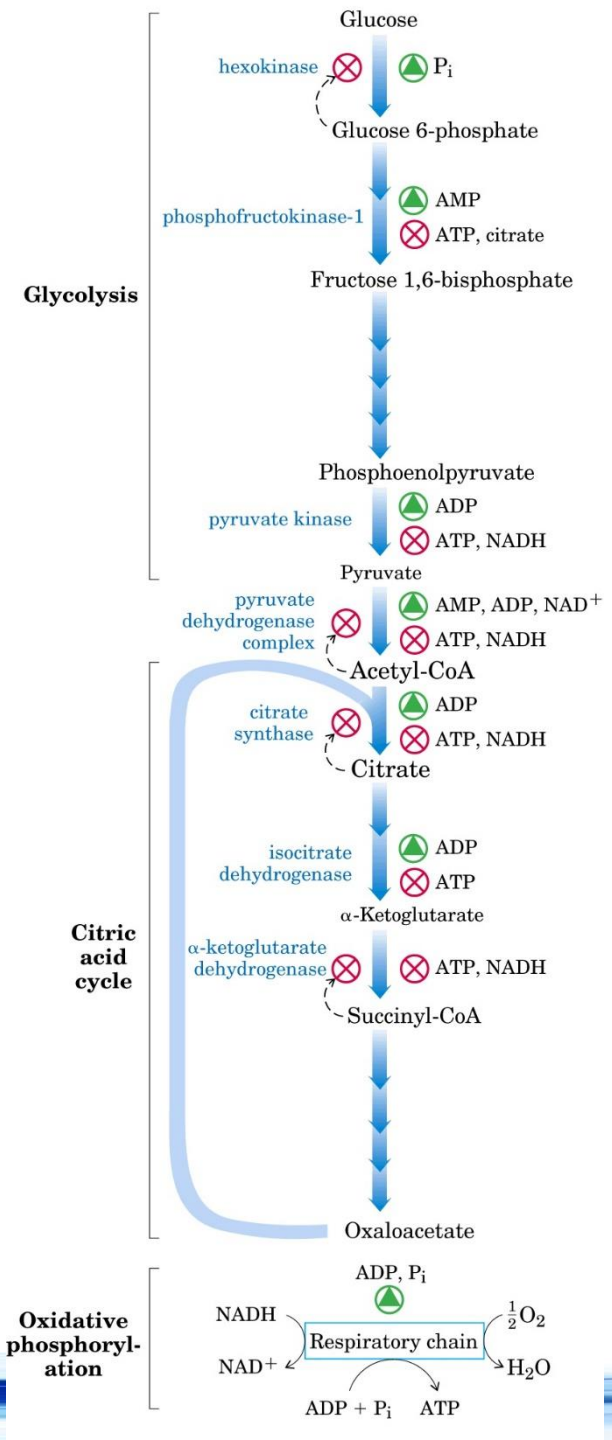
	t_1	t_2 (H^+)	t_3 (H^+)
$ß_1$	Abierta (O)	Laxa (L)	Tensa (T)
$ß_2$	Laxa (L)	Tensa (T)	Abierta (O)
$ß_3$	Tensa (T)	Abierta (O)	Laxa (L)

Fosforilación oxidativa

- Acople entre el transporte de *e-* y la síntesis de ATP a partir de ADP+Pi

- Se necesita:
  - ADP
  - Pi
  - *e-*
  - Gradiente de protones





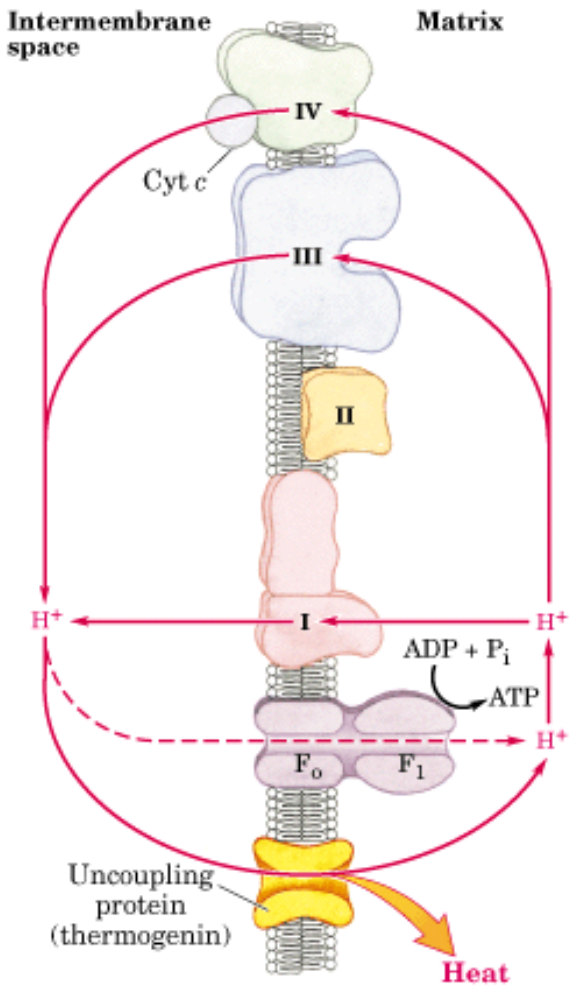
Regulación de la producción de ATP

- Relación ADP / ATP,
- Necesidades metabólicas

NAD+/NADH = 1000
NADP+/NADPH = 0,1

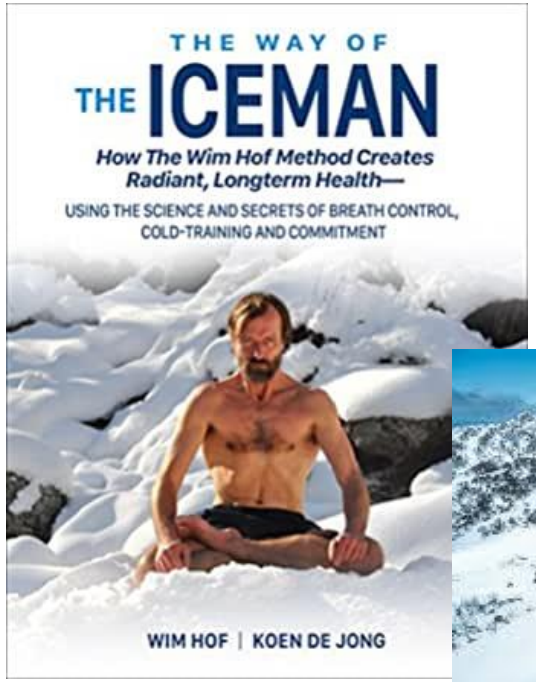
Agentes que afectan la fosforilación oxidativa

- Desacoplantes:
  - Valinomicina: antibiótico, transportador de K+
  - 2,4-Dinitrofenol: transportador de protones (afecta el gradiente eléctrico y químico)
  - Termogenina o proteína desacoplante: transportadora de protones



Método Wim-Hof

- Consiste en
  - Respiración,
  - Exposición al frío
  - Consistencia



- Algunos beneficios: control del sistema nervioso: fortalece el sistema inmune, aumenta la resistencia al frío, reduce el estrés, ayuda a controlar el peso, a dormir mejor, tener más energía, mejorar la concentración, regulación hormonal, etc…

HIIT (*Entrenamiento con intervalos de alta intensidad*)

- Ayuda a perder peso
- Ayuda a generar músculo
- Mejora capacidad cardiopulmonar
- Promueve alternancia de estados anabólico y catabólico
- Promueve modificación hormonal, como la producción de testosterona

- Precauciones: duración de los intervalos

Agentes que afectan la fosforilación oxidativa

- Inhibidores de la cadena respiratoria:
  - Evitan la creación del gradiente
  - Antimicina: impide el paso del C-III al C-IV
  - Rotenona: impide el paso del C-I al C-III
  - Cianuro o ácido cianhídrico (HCN): impide el paso del C-IV al O_2
  - Monóxido de carbono (CO): impide el paso del C-IV al O_2

Agentes que afectan la fosforilación oxidativa

- Inhibidores de la ATP-sintasa (F_0/F_1):
  - Oligomicina: antibiótico, aunque los protones pasen, bloquea F1
  - La cadena respiratoria no se detiene

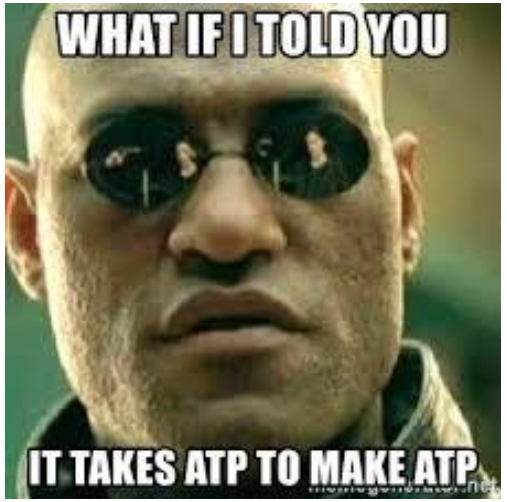
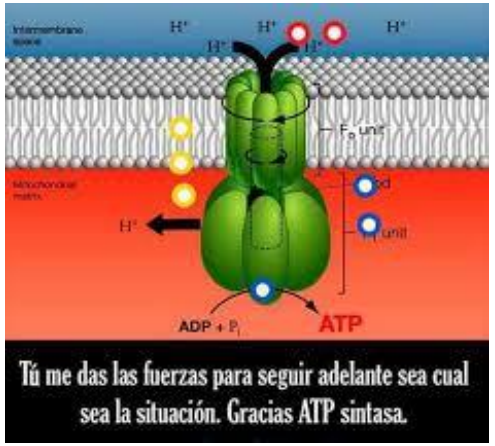
- Inhibidores de la ATP-translocasa o nt-translocasa:
  - Atractósilo: detiene la exportación del ATP y la entrada de ADP

Some Agents That Interfere with Oxidative Phosphorylation or Photophosphorylation

Type of interference	Compound*	Target/mode of action
Inhibition of electron transfer	Cyanide	Inhibit cytochrome oxidase
	Carbon monoxide	Inhibit cytochrome oxidase
	Antimycin A	Blocks electron transfer from cytochrome *b* to cytochrome c_1
	Myxothiazol	Prevent electron transfer from Fe-S center to ubiquinone
	Rotenone	Prevent electron transfer from Fe-S center to ubiquinone
	Amytal	Prevent electron transfer from Fe-S center to ubiquinone
	Piericidin A	Prevent electron transfer from Fe-S center to ubiquinone
	DCMU	Competes with Q_B for binding site in PSII
Inhibition of ATP synthase	Aurovertin	Inhibits F_1
	Oligomycin	Inhibit F_o and CF_o
	Venturicidin	Inhibit F_o and CF_o
	DCCD	Blocks proton flow through F_o and CF_o
Uncoupling of phosphorylation from electron transfer	FCCP	Hydrophobic proton carriers
	DNP	Hydrophobic proton carriers
	Valinomycin	K^+ ionophore
	Thermogenin	Forms proton-conducting pores in inner membrane of brown fat mitochondria
Inhibition of ATP-ADP exchange	Atractyloside	Inhibits adenine nucleotide translocase

Fuentes complementarias

- https://www.youtube.com/watch?v=LQmTKxI4Wn4
- https://www.youtube.com/watch?v=51o8szLbFfI
- Capítulo sobre cadena respiratoria y fosforilación oxidativa (Sugerencia: en el libro “Lehninger, principles of biochemistry”)



CAFFEINE GIVE ME ENERGY TO GO THROUGH MY DAY !